

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭61-194081

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>C 07 D 333/74  
A 61 K 31/38  
C 07 D 495/04

識別記号

A C D  
1 0 1  
1 1 1

庁内整理番号

7822-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)8月28日

7252-4C

7252-4C

審査請求 未請求 発明の数 5 (全47頁)

⑮ 発明の名称 三環式化合物

⑯ 特 願 昭61-35371

⑰ 出 願 昭61(1986)2月21日

優先権主張 ⑱ 1985年2月23日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8504702

㉑ 発 明 者 クリスチャン ジェラ スイス国, 1212 グラン・ランシー, シエマン デ ベル  
ール ランバウル ジュ, 83㉒ 出 願 人 ズイマ ソシエテ ア スイス国, 1260 ニオン, ルート ドウ レトラ (番地な  
ノニム し)

㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外 4 名

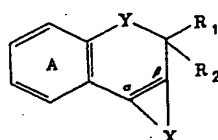
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

三環式化合物

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 次式 I :



(I)

(式中、

環 A は非置換であるかまたは置換されており、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、互いに独立して、各々水素原子、

低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表わすか、または

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が一緒になって、場合により酸素原子、

硫黄原子もしくは場合により置換された窒素原子

で中断されてもよい低級アルキレン基を表わし、

Y はメチレン基、低級アルキル基で一置換もしくは

は二置換されたメチレン基、酸素原子、硫黄原子、

スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、

X は二価基 -S-C[-B-(Z)<sub>n</sub>]=CH- であって該基の硫黄原子 S は二環式環系の α 位または β 位に直接結合している基を表わし、

B は直接結合、アルキレン基またはアルケニレン基を表わし；

n は 1 であるか、または B がアルキレン基またはアルケニレン基である場合には 2 または 3 でもよく、

Z は遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基、生理的条件下で開裂されうる被覆カルボキシ基、遊離もしくは機能的に変性されたホルミル基、アシル基、遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ基、遊離、エーテル化もしくは酸化エーテル化メルカプト基、非置換もしくは置換アミノ基、アンモニオ基、ニトロ基またはハロゲン原子を表わす。)

で表わされる化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；またはこれらの医薬として許容

されうる塩を含む医薬製剤。

2. 式I中、環Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケレンジオキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルカノイル、カルボキシおよび低級アルコシカルボニル基からなる群から選択される1または2個の置換基で置換され、

$R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基またはフェニル基（場合により環Aについて上記で示したようにして置換されてもよい）を表わすか、または

$R_1$  および  $R_2$  は一緒になって低級アルケレン基を意味し、

Yはメチレン基、低級アルキル基で一置換されたメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、

Xは二価基  $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$  であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$

よいイミノ基、場合によりハロゲン原子で置換されてもよい低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニル-低級アルカノイル基であってこれら2つの基は環Aについて上記で示したようにしてフェニル環が置換されてもよく、スルホ基、低級アルコキシスルホニル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、ジ-低級アルキルスルファモイル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルケレンアミノ基、N-モルホリノ基、N-チオモルホリノ基、場合により4位にある窒素原子が低級アルキル基で置換されてもよいN-ピペラジノ基、低級アルカノイルアミノ基、ハロ-低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基またはハロゲン原子を表わす化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；またはその医薬として許容されうる塩を含む特許請求の範囲第1項記載の医薬製剤。

位に直接結合している基を表わし、

Bは直接結合、低級アルケレン基または低級アルケニレン基を表わし、

nは1であるか、またはBが低級アルケレン基もしくは低級アルケニレン基である場合には2または3でもよく、

Zはカルボキシ基、アルコシカルボニル基、場合により低級アルキル基、フェニル-低級アルキル基（フェニル基は場合により環Aについて上記で示したようにして置換されてもよい）、アミノ基、低級アルキルアミノ基およびジ-低級アルキルアミノ基からなる群から選択される1個または2個の等しいまたは異なった基により置換されてよいカルバモイル基；生理的条件下で開裂されうるエステル化またはアミド化カルボキシ基；シアノ基；ヒドロシカルバモイル基、5-テトラゾリル基、非置換もしくは低級アルキル置換4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基；ホルミル基、場合によりヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されても

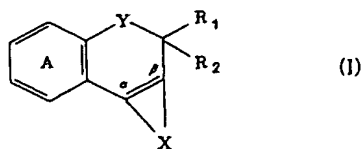
3. 式I中、環Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはハロゲン原子により一置換され、 $R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基またはフェニル基（非置換であるかまたは環Aについて上記で示したようにして一置換されてもよい）を表わすか、または  $R_1$  と  $R_2$  は一緒になって低級アルケレン基を表わし、Yはメチレン基、低級アルキル基で一置換されたメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、Xは二価基  $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$  であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合する基を表わし、Bは直接結合、炭素原子数1~4のアルケレン基または炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、nは1であり、そしてZはカルボキシ基、炭素原子数1~10のアルコシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ-低級アルキルカルバモイル基、フェニル-低級アルキルカルバモイル基（フェニル基は非置換であるかまた

は環Aについて上記で示したようにして一置換されてもよい)、アミノ-カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、場合によりヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されてもよいイミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、炭素原子数1~20のアルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ハロ-低級アルカノイルアミノ基またはハロゲン原子を誘導する化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；またはその医薬として許容されうる塩を含む特許請求の範囲第1項記載の医薬製剤。

4. 式I中、Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはハロゲン原子で一置換され、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基、フェニル基またはヒドロキシ-フェニル基を表わすか、または $R_1$ および $R_2$ は一緒になって低級アルキレ

5. 特許請求の範囲第1項記載の式Iで表わされる化合物、またはその医薬として許容されうる塩の治療有効量を、これを必要とする哺乳動物へ投与することからなる哺乳動物における呼吸器系疾患の治療方法。

6. 次式I:



(式中、

環Aは非置換であるかまたは置換されており、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表わすか、または $R_1$ および $R_2$ が一緒になって、場合により酸素原子、硫黄原子もしくは場合により置換された窒素原子で中断されてもよい低級アルキレン基を表わし、

ン基を表わし、Yはメチレン基、酸素原子または硫黄原子を表わし、Xは二価基 $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$ であって該基の硫黄原子Sは二環式環系の $\alpha$ 位に直接結合している基を表わし、Bは直接結合、炭素原子数1~4のアルキレン基または炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、nは1であり、そしてZはカルボキシ基、炭素原子数1~8のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、フェニル-低級アルキルカルバモイル基、ハロ-フェニル-低級アルキルカルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、ヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されたイミノ基、ヒドロキシ基、炭素原子数1~16のアルカノイルオキシ基、アミノ基またはハロ-低級アルカノイルアミノ基を表わす化合物；またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；またはその医薬として許容されうる塩を含む特許請求の範囲第1項記載の医薬製剤。

Yはメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、

Xは二価基 $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$ であって該基の硫黄原子Sは二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合している基を表わし、

Bは直接結合、アルキレン基またはアルケニレン基を表わし；

nは1であるか、またはBがアルキレン基またはアルケニレン基である場合には2または3でもよく、

Zは遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基、生理的条件下で開裂されうる被覆カルボキシ基、遊離もしくは機能的に変性されたホルミル基、アシル基、遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ基、遊離、エーテル化もしくは酸化エーテル化メルカプト基、非置換もしくは置換アミノ基、アンモニオ基、ニトロ基、またはハロゲン原子を表わす、ただし

-  $R_2$ が水素原子であり、Yがメチレン基であり、

Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、機能的に変性されたカルボキシ基または生理的条件下で開裂せられる被覆カルボキシ基であり、環Aが非置換であるかまたはハロゲン原子および低級アルキル基からなる群から選択される1もしくは2個の置換基によりもしくは2つの隣接する位置で環Aに結合する置換基 $-(CH_2)_3-$ もしくは $-(CH_2)_4-$ により置換されている場合には $R_1$ はアリールまたはヘテロアリール基を表わし、

$-R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Yが酸素原子または硫黄原子を表わし、Xが

$(\alpha)-S-C(-COOH)=CH-(\beta)$ である場合には環Aは置換され、

$-R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、アセチル基、ニトロ基または酸素原子を表わし、環Aが非置換であるかまたはメトキシもしくはアセチル基により7位が一置換される場

ニル基またはスルホニル基を表わし、

Xは二価基 $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$ であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合している基を表わし、

Bは直接結合、低級アルキレン基または低級アルケニレン基を表わし、

nは1であるか、またはBが低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基である場合には2または3でもよく、

Zはカルボキシ基、アルコキシカルボニル基、場合により低級アルキル基、フェニル-低級アルキル基(フェニル基は場合により環Aについて上記で示したようにして置換されてもよい)、アミノ基、低級アルキルアミノ基およびジ-低級アルキルアミノ基からなる群から選択される1個または2個の等しいまたは異なった基により置換されていてよいカルバモイル基;生理的条件下で開裂せられるエステル化またはアミド化カルボキシル基;シアノ基;ヒドロキシカルバモイル基、5-テトラゾリル基、非置換もしくは低級アルキル置換

合には、Yは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基である)で表わされる化合物またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体またはこれら光学異性体の混合物およびその塩。

7. 式1中、環Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキレンジオキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルカノイル、カルボキシおよび低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1または2個の置換基で置換され、

$R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基またはフェニル基(場合により環Aについて上記で示したようにして置換されてもよい)を表わすか、または

$R_1$ および $R_2$ は一緒になって低級アルキレン基を意味し、

Yはメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィ

4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基;ホルミル基、場合によりヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されてもよいイミノ基、場合によりハロゲン原子で置換されてもよい低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニル-低級アルカノイル基であってこれら2つの基は環Aについて上記で示したようにしてフェニル環が置換されてもよく、スルホ基、低級アルコキシスルホニル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、ジ-低級アルキルスルファモイル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルキレンアミノ基、N-モルホリノ基、N-チオモルホリノ基、場合により4位にある窒素原子が低級アルキル基で置換されてもよいN-ピペラジノ基、低級アルカノイルアミノ基、ハロ-低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基またはハロゲン原子を表わし、ただし

$-R_2$ が水素原子であり、Yがメチレン基であり、

Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、機能的に変性されたカルボキシ基または上記で定義したような被置換カルボキシ基である場合には、 $R_1$ は非置換フェニル基または上記定義のように置換されたフェニル基であり、

-  $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Yが酸素原子または硫黄原子を表わし、Xが

$(\alpha)-S-C(-COOH)=CH-(\beta)$ である場合には環Aは上記定義のように置換され、

-  $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、アセチル基、ニトロ基または臭素原子を表わし、環Aが非置換であるかまたはメトキシもしくはアセチル基により7位が一置換される場合には、Yは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基である特許請求の範囲第6項記載の化合物、その互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；およびその医薬として許容されうる塩。

置換されてもよい)、アミノ-カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、場合によりヒドロキシ基もしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されてもよいイミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、炭素原子数1~20のアルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ハロ-低級アルカノイルアミノ基またはハロゲン原子を表わし、ただし

-  $R_2$ が水素原子であり、Yがメチレン基であり、Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、または上記定義のように機能的に変性されたカルボキシ基である場合には、 $R_1$ は非置換であるか上記定義のように置換されたフェニル基であり、

-  $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Yが酸素原子または硫黄原子を表わし、Xが

$(\alpha)-S-C(-COOH)=CH-(\beta)$ である場合には環Aは上記定義のように置換され、

-  $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Xが

8. 式I中、環Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはハロゲン原子により一置換され、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基またはフェニル基（非置換であるかまたは環Aについて上記で示したようにして一置換されてもよい）を表わすか、または $R_1$ と $R_2$ は一緒になって低級アルキレン基を表わし、Yはメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、Xは二価基 $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$ であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合する基を表わし、Bは直接結合、炭素原子数1~4のアルキレン基または炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、 $n$ は1であり、そしてZはカルボキシ基、炭素原子数1~10のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ-低級アルキルカルバモイル基、フェニル-低級アルキルカルバモイル基（フェニル基は非置換であるかまたは環Aについて上記で示したようにして一

$(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、または臭素原子を表わし、環Aが非置換であるかまたはメトキシ基により7位が一置換される場合にはYは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基である特許請求の範囲第6項記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；およびその医薬として許容されうる塩。

9. 式I中、Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはハロゲン原子で一置換され、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基、フェニル基またはヒドロキシ-フェニル基を表わすか、または $R_1$ および $R_2$ は一緒になって低級アルキレン基を表わし、Yはメチレン基、酸素原子または硫黄原子を表わし、Xは二価基 $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$ であって該基の硫黄原子Sは二環式環系の $\alpha$ 位に直接結合している基を表わし、Bは直接結

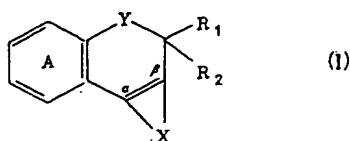
合、炭素原子数1~4のアルキレン基または炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、 $n$ は1であり、そして

$Z$ はカルボキシ基、炭素原子数1~8のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、フェニル-低級アルキルカルバモイル基、ハロ-フェニル-低級アルキルカルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、ヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されたイミノ基、ヒドロキシ基、炭素原子数1~16のアルカノイルオキシ基、アミノ基またはハロ-低級アルカノイルアミノ基を表わし；ただし

-  $R_2$ が水素原子であり、 $Y$ がメチレン基であり、 $X$ が $(\alpha) - S - C(-Z) = CH - (\beta)$ であり、 $Z$ がカルボキシ基または上記定義のように、機能的に変性されたカルボキシ基である場合には $R_1$ はフェニル基またはヒドロキシ-フェニル基を表わし、  
-  $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、 $Y$ が酸素原子または硫黄原子を表わし、 $X$ が

~4のアルキレン基または炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、 $n$ は1であり、 $Z$ はカルボキシ基、炭素原子数1~8のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、ヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されたイミノ基、ヒドロキシ基、炭素原子数1~16のアルカノイルオキシ基、またはアミノ基を表わす特許請求の範囲第6項記載の化合物；またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；およびその医薬として許容されうる塩。

11. 次式 I：



以下余白

$(\alpha) - S - C(-COOH) = CH - (\beta)$ である場合には環Aは上記定義のように置換され、

-  $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、 $X$ が $(\alpha) - S - C(-Z) = CH - (\beta)$ であり、 $Z$ がカルボキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、またはホルミル基を表わし、環Aが非置換であるかまたはメトキシ基により7位が一置換される場合には $Y$ は酸素原子または硫黄原子である特許請求の範囲第6項記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物およびその医薬として許容されうる塩。

10. 式I中、環Aは非置換であるかまたは低級アルキル、低級アルコキシもしくはハロゲン原子で一置換され、 $R_1$ はフェニル基を表わし、 $R_2$ は水素原子を表わし、 $Y$ はメチレン基、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $X$ は二価基

$-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$ であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合する基を表わし、 $B$ は直接結合、炭素原子数1

(式I中、Aは非置換であるかまたは低級アルキル、低級アルコキシもしくはハロゲン原子により一置換され、 $R_1$ はフェニル基または低級アルキル基を表わし、 $R_2$ は水素原子を表わし、 $Y$ は低級アルキル基で一置換または二置換されたメチレン基を表わし、 $X$ は二価基 $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$ であって該基の硫黄原子Sは二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合する基を表わし、 $B$ は直接結合、炭素原子数1~4のアルキレン基または炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、 $n$ は1であり、 $Z$ はカルボキシ基、炭素原子数1~8のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、アミノカルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、ヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されたイミノ基、ヒドロキシ基、炭素原子数1~16のアルカノイルオキシ基またはアミノ基を表わす)

で表わされる化合物；またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学

異性体の混合物；およびその医薬として許容されうる塩。

12. 式 I 中、環 A は非置換であるかまたは低級アルキル、低級アルコキシもしくはハロゲン原子により一置換され、 $R_1$  はフェニル基を表わし、 $R_2$  は水素原子を表わし、Y はメチレン基、酸素原子または硫黄原子を表わし、X は二価基  $-S-C(-Z)=CH-$  であって該基の硫黄原子 S は二環式環系の  $\alpha$  位に直接結合する基を表わし、Z はカルボキシ基、炭素原子数 1 ~ 8 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、シアノ基、5 - テトラゾリル基またはヒドロキシメチル基を表わす特許請求の範囲第 6 項記載の化合物；またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；およびその医薬として許容されうる塩。

13. (4H-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン)-2-カルボン酸エチルである特許請求の範囲第 6 項記載の化合物。

14. 4H-4-フェニル-チエノ[3,2-c]

$R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表わすか、または

$R_1$  および  $R_2$  が一緒になって、場合により酸素原子、硫黄原子もしくは場合により置換された窒素原子で中断されてもよい低級アルキレン基を表わし、

Y はメチレン基、低級アルキル基で一置換もしくは二置換されたメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、X は二価基  $-S-C(-B(-Z))=CH-$  であって該基の硫黄原子 S は二環式環系の  $\alpha$  位または  $\beta$  位に直接結合している基を表わし、

B は直接結合、アルキレン基またはアルケニレン基を表わし；

$\alpha$  は 1 であるか、または B がアルキレン基またはアルケニレン基である場合には 2 または 3 でもよく、

Z は遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基、生理的条件下で開裂されうる被覆カルボキシ

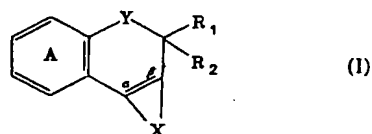
[1]ベンゾピラン-2-カルボン酸である特許請求の範囲第 6 項記載の化合物およびその医薬として許容されうる塩。

15. 4H-2-カルボキサミド-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピランである特許請求の範囲第 6 項記載の化合物。

16. N-メチル-4H-2-カルボキサミド-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピランである特許請求の範囲第 6 項記載の化合物。

17. 4,5-ジヒドロ-5-メチル-2-カルボキサミド-ナフト[1,2-b]チオフェンである化合物。

18. 次式 I：



(式中、

環 A は非置換であるかまたは置換されており、

基、遊離もしくは機能的に変性されたホルミル基、アシル基、遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ基、遊離、エーテル化もしくは酸化エーテル化メルカプト基、非置換もしくは置換アミノ基、アンモニオ基、ニトロ基またはハロゲン原子を表わし、ただし、

-  $R_2$  が水素原子であり、Y がメチレン基であり、X が  $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$  であり、Z がカルボキシ基、機能的に変性されたカルボキシ基または生理的条件下で開裂されうる被覆カルボキシ基であり、環 A が非置換であるかまたはハロゲン原子および低級アルキル基からなる群から選択される 1 もしくは 2 個の置換基によりもしくは 2 つの隣接する位置で環 A に結合する置換基

-  $(CH_2)_3-$  もしくは  $-(CH_2)_4-$  により置換されている場合には  $R_1$  はアリールまたはヘテロアリール基を表わし、

-  $R_1$  と  $R_2$  が両方とも水素原子を表わし、Y が酸素原子または硫黄原子を表わし、X が

( $\alpha$ )-S-C(-COOH)=CH-( $\beta$ )である場合には環Aは置換され、

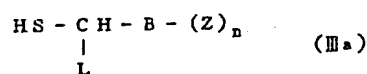
-R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が両方とも水素原子を表わし、Xが( $\alpha$ )-S-C(-Z)=CH-( $\beta$ )であり、Zがカルボキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、アセチル基、ニトロ基または臭素原子を表わし、環Aが非置換であるかまたはメトキシもしくはアセチル基により7位が一置換される場合には、Yは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基である)

で表わされる化合物またはその塩を製造する方法であって、該方法が

a) 式I中のBが直接結合であり、Zが遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基、遊離もしくは機能的に変性されたホルミル基、生理的条件下で開裂せらるる被覆カルボキシ基、アシル基、遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基、酸化エーテル化メルカプト基またはニトロ基である化合物を製造する場合には、次式II:

以下余白

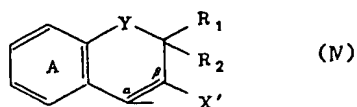
トロ基を表わす化合物を製造する場合には、前記で定義した式IIで表わされる化合物を、次式III a:



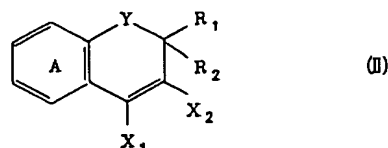
(式中、Zおよびnは式Iで定義した意味を有し、Lは式IIの遊離または変性されたホルミル基X<sub>1</sub>またはX<sub>2</sub>それぞれと反応するために隣接基CHを活性化し、さらに任意に1つ以上の連続反応工程後にこの反応の間に離脱する基を表わす。)

で表わされる化合物またはそのアルカリ金属メルカプタド塩と反応させるか、または

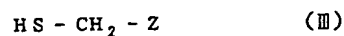
b) 次式IV:



(式中、X'は二価基-S-C(-M)=CH-であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合する基を表わし、Mは基:-B-(Z)<sub>n</sub>



(式中、基X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>のうち1つは脱離性基を表わし、他の1つは遊離または変性ホルミル基を表わす。)で表わされる化合物を、次式III:



(式中、Zは前記定義の意味を有する。)で表わされる化合物またはそのアルカリ金属メルカプタド塩と反応させるか、または

a') 式I中のBがアルキレン基またはアルケレン基であり、Zが式Iで定義したような意味を有する化合物、または式I中のBが直接結合でありZが遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基、遊離もしくは機能的に変性されたホルミル基、生理的条件下で開裂せらるる被覆カルボキシ基、アシル基、遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基、酸化エーテル化メルカプト基またはニ

へ転化しうる基である。)

で表わされる化合物において基Mを基-B-(Z)<sub>n</sub>へ転化し、および/または、所望により、得られた式Iの化合物を異なった式Iで表わされる化合物へ転化し、および/または得られた塩を遊離化合物または異なった塩へ転化し、および/または塩形成性を有する得られた式Iで表わされる遊離化合物を塩へ転化し、および/または得られた立体異性体または光学異性体の混合物たとえばジアステレオマー混合物をそれぞれ個々の立体異性体、光学異性体または鏡像体混合物へ分離し、および/または得られた鏡像体混合物たとえばラセメート光学異性体へ分解することからなる前記式Iで表わされる化合物、またはその塩の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

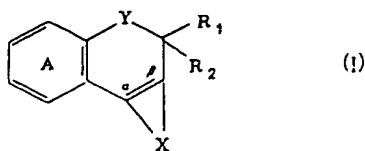
本発明は、1,2-ジヒドロナフタレンおよびその1-オキサ、1-チア、1-スルフィニルおよび1-スルホニル誘導体を含む医薬製剤、これら化合物の治療用途、この種類の新規化合物およ



びその製法に関する。これら化合物は価値ある治療特性を有する。

〔発明の構成および効果〕

本発明は、特に、次式 I :

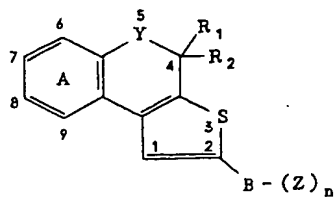
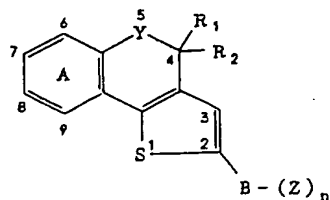


(式中、

環 A は非置換であるかまたは置換されており、  
 $R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立して、各々水素原子、  
 低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表わすか、または  
 $R_1$  および  $R_2$  が一緒になって、場合により酸素原子、  
 硫黄原子もしくは場合により置換された窒素原子で中断されてもよい低級アルキレン基を表わし、  
 Y はメチレン基、低級アルキレン基で一置換もし

体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；またはその医薬として許容される塩に関する。

式 I で表わされる化合物における置換基の位置番号は、IUPAC 命名規則にしたがって、次のようである：



Y がスルフィニル基である場合には相当するスルホキシド化合物がその  $\alpha$  形または  $\beta$  形で存在する。同じことが分子中に存在するいかなるスル

くは二置換されたメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、  
 $X$  は二価基  $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$  であって該基の硫黄原子 S は二環式環系の  $\alpha$  位または  $\beta$  位に直接結合している基を表わし、

B は直接結合、アルキレン基またはアルケニレン基を表わし；

$n$  は 1 であるか、または B がアルキレン基またはアルケニレン基である場合には 2 または 3 でもよく、

Z は遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基、生理的条件下で開裂されうる被覆カルボキシ基、遊離もしくは機能的に変性されたホルミル基、アシル基、遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ基、遊離、エーテル化もしくは酸化エーテル化メルカプト基、非置換もしくは置換アミノ基、アンモニオ基、ニトロ基またはハロゲン原子を表わす。) )

で表わされる化合物、またはその互変異性体、立

ホキシド型置換基たとえば低級アルキルスルフィニル基についても言える。

“低級”という語は、このように定義された基がたとえば炭素原子 7 個まで、好ましくは 4 個まで有することを意味する。

置換された基は 1 個以上の同一または異なった置換基を有してよい；これらは適当な位置を置換してよい。置換された基は一置換または二置換であるのが好ましく、特に一置換であるのが好ましい。

環 A は非置換であるか、または 1, 2, 3 もしくは 4 個の置換基、好ましくは 1 もしくは 2 個の置換基、特に好ましくは 1 個の置換基で置換される。置換基は、とりわけ、場合により置換された炭化水素基たとえば相当する脂肪族、脂環式族、芳香族または芳香脂肪族炭化水素基、たとえば低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、隣接する 2 つの位置で環 A に連結して 5 員、6 員または 7 員環を形成する低級アルキレン基、シクロアルキル基、および／またはフェニル-低

級アルキル基である；このような炭化水素基の置換基、特に低級アルキル基、シクロアルキル基および／またはフェニル-低級アルキル基の置換基は、たとえば、場合によりエーテル化またはエステル化されたヒドロキシ基たとえばヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロ-低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキニルオキシ、低級アルキレンジオキシもしくは低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、および／または場合により機能的に変性されたカルボキシ基たとえばカルボキシ基、エステル化カルボキシ基たとえば低級アルコシカルボニル基、アミド化カルボキシ基たとえばカルバモイル、低級アルキルカルバモイルもしくはジ-低級アルキルカルバモイル基、またはシアノ基でよい。さらに、環状置換基特にフェニル基は、置換基として、場合により上述のような基で置換されてもよい低級アルキル基を含んでもよい。別の置換基としては、たとえば場合によりエーテル化もしくはエステル化したヒドロキシ基、たとえばヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロ

キシカルボニル基もしくはアミド化カルボキシ基たとえばカルバモイル、低級アルキルカルバモイルもしくはジ-低級アルキルカルバモイル基、またはシアノ基、場合により機能的に変性されたスルホ基たとえばスルホ、スルファモイル、低級アルキル-、ジ-低級アルキルもしくはフェニルスルファモイル基、および／またはエーテル化メルカプト基であって場合により酸化されてもよい基たとえば低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニルもしくは低級アルキルスルホニル基である。好ましい環Aの置換基としては、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基およびハロゲン原子である。

低級アルキル基は、たとえば、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルもしくはtert-ブチル、ならびにn-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルもしくはn-ヘプチル基であり、エチル基が好ましく、特にメチル基が最も好ましい。

-低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、ハロ-低級アルケニルオキシ、低級アルキニルオキシ、低級アルキレンジオキシもしくは低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、場合により置換されたアミノ基たとえばアミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニル-低級アルキルアミノ、低級アルキレンアミノ、オキサ-、チア-もしくはアザ-低級アルキレンアミノ基（このアザ-窒素原子は非置換であるかまたは、好ましくは低級アルキル基により、ならびにフェニル基もしくはフェニル-低級アルキル基であって置換基自体が上述のような基で場合により置換されていてもよい基により、もしくはアシル基たとえば低級アルカノイルもしくはベンゾイル基により置換されてもよい）；またはアシルアミノ基たとえば低級アルカノイルアミノ基、ホルミル基、アシル基たとえば低級アルカノイル基、または場合により機能的に変性されたカルボキシ基たとえばカルボキシ基、エステル化カルボキシ基たとえば低級アルコ

アリールまたはヘテロアリール基は、特に相当する単環式基が好ましいが二環式もしくは多環式炭素環式基または芳香族性を有する複素環式基でもよい。アリール基としてはフェニル基ならびにナフチル基たとえば1-または2-ナフチル基が好ましい。

ヘテロアリール基は単環式が好ましいが二環式または多環式でもよい。後者の場合には幾つかの芳香族複素環式環からなるか、または1個以上の縮合した芳香族炭素環式環特に1個以上の縮合したベンゾ環を有する1個以上の芳香族複素環式環からなる。通常存在し好ましくは5個または6個の環状成員からなるヘテロアリール基は環状成員として4個までの同一または異なった異原子、好ましくは窒素、酸素および／または硫黄原子を有してよく、好ましくは1, 2, 3もしくは4個の窒素原子、1個の酸素原子もしくは1個の硫黄原子、または1もしくは2個の窒素原子と1個の酸素原子もしくは1個の硫黄原子を有していてもよい。

単環式の5員ヘテロアリール基としては、たとえば相当するモノアザ-、ジアザ-、トリアザ-、テトラアザ-、モノオキサ-、モノチア-、オキサアザ-、オキサジアザ-、チアアザ-またはチアジアザ-環式基、たとえばピリリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリル基であり、一方単環式の6員ヘテロアリール基としては、たとえば、相当するモノアザ-、ジアザ-またはトリアザ環式基たとえばピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはトリアジニル基である。二環式ヘテロアリール基は、特に、縮合ベンゾ環を有する単環式ヘテロアリール基である；ヘテロ環は5員または6員でよく、5員ヘテロアリール基は、たとえばモノアザ-、ジアザ-、モノオキサ-、モノチア-、オキサアザ-またはチアアザ-環式基であり、6員ヘテロアリール基は、たとえばモノアザ-もしくはジアザ-ヘテロアリール

で様々な互変異性体形をとりうる。

基  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になって形成する、場合に より酸素、硫黄または窒素原子により中断されてもよい低級アルキレン基としては、鎖の炭素原子が2~6個、好ましくは4または5個の低級アルキレン基、または相当する異原子の他に鎖の炭素原子3~5個特に3または4個を有するオキサ-、チア-もしくはアザ-低級アルキレン基であるのが好ましい。

特に、1, 5-ペンチレン基である。アザ-低級アルキレン基の中には、アザ-窒素原子がたとえば脂肪族炭化水素基たとえば低級アルキル基により、またはアシル基たとえば低級アルカノイルもしくはベンゾイル基により置換されてもよい。

アルキレン基は、たとえば炭素原子数1~12のアルキレン基たとえばアシレン基であり、低級アルキレン基が好ましい。低級アルキレン基は、たとえばプロピレン基たとえば1, 3-, 1, 2-もしくは1, 1-プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基またはヘプチレン基

基である。このような二環式基としては、たとえば、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニルまたはイソキノリニル基である。

第一に、ヘテロアリール基は、ピリリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニルまたはキノリル基である。

アリールおよびヘテロアリール基は非置換であるかまたは置換されていてよく、炭素原子だけでなく窒素原子もまた置換されることができる。窒素原子の置換基としては、たとえば窒素Aについて上述したようなものである。窒素原子の置換基としては、たとえば遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基たとえば低級アルコキシカルボニル基、脂肪族炭化水素基たとえば低級アルキル基、低級アルカノイル基もしくはベンゾイル基、ならびにヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルカノイルオキシ基である。

ヘテロアリール基は、置換基の性質にしたがっ

てあり、炭素原子数1~4のアルキレン基、特にエチレン基が好ましく、メチレン基が特に好ましい。

アルケニレン基は、たとえば炭素原子数2~12のアルケニレン基たとえばアセニレン基であり、低級アルケニレン基が好ましい。低級アルケニレン基は、たとえば1-もしくは2-プロペニレン基たとえば1, 3-プロパ-1-エニレンもしくは1, 2-プロパ-1-エニレン、1-, 2-もしくは3-ブテニレン、1-, 2-もしくは4-ペンテニレン、1-, 2-, 3-もしくは5-ヘキセニレンまたは1-, 2-, 3-, 4-もしくは6-ヘプテニレン基であり、好ましくは炭素原子数2~4のアルケニレン基、特にエテニレン基たとえば1, 2-エテニレン基である。

遊離または機能的に変性されたカルボキシ基は、たとえば、カルボキシ基、エステル化カルボキシ基、好ましくはアルコキシ部分が炭素原子数1~16、好ましくは1~10、特に好ましくは1~8のアルコキシカルボニル基、たとえばオクトキ

シカルボニル基、特に低級アルコキシカルボニル基たとえばメトキシカルボニルもしくはエトキシカルボニル基であるが、フェニルオキシカルボニル基またはヘテロサイクリルオキシカルボニル基：アミド化カルボキシ基たとえばカルバモイル基または場合により次の基からなる群から選択される1または2個の同一もしくは異なった基で置換されたカルバモイル基；低級アルキル、フェニル-低級アルキル、(ハロ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ)-フェニル-低級アルキル、フェニル、ヘテロサイクリル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、フェニルアミノおよびジ-フェニルアミノ基；好ましくはカルバモイル、低級アルキルカルバモイル[-CONH(低級アルキル)]、フェニル-低級アルキルカルバモイル、ハロ-フェニル-低級アルキルカルバモイル、ジ-低級アルキルカルバモイル[-CON(低級アルキル)<sub>2</sub>]またはアミノカルバモイル(-CONHNH<sub>2</sub>)；ヒドロキシカルバモイル(-CONHOH)；またはシアノ基である。

たとえばグリシル-、L-バリル-もしくはL-ロイシルオキシ-メトキシカルボニル基；低級アルカノイルアミノ-メトキシカルボニル基；3-フタリジルオキシカルボニル基；1-低級アルコキシカルボニルオキシ-低級アルコキシカルボニル基たとえば1-エトキシカルボニルオキシ-エトキシカルボニル基；1-低級アルコキシ-低級アルコキシカルボニル基たとえばメトキシ-メトキシカルボニルもしくは1-メトキシ-エトキシカルボニル基；または場合によりジオキソレン環の5位が低級アルキルもしくはフェニル基で置換されてもよい2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメトキシカルボニル基である。

前記前駆薬アミドは、たとえばアミノ酸またはその機能的に変性された誘導体たとえばその低級アルキルエステルたとえばグリシン、アラニン、フェニルアラニン等から誘導される一置換カルバモイル基たとえばカルボキシメチル-カルバモイル基である。

遊離または機能的に変性されたホルミル基は、

さらに、カルボキシ基の複素環式誘導体は、5-テトラゾリル基、非置換もしくは低級アルキル置換4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基、場合により4位が遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基特にカルボキシ基により置換された4,5-ジヒドロ-2-チアゾリル基が好ましいが、非置換、低級アルキル-もしくはフェニル置換5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン-2-イル基でもよい。

生理的条件下で開裂しうる被覆カルボキシ基は、生理的条件下でカルボキシ基、特にその前駆薬エステル、またはその前駆薬アミドへも転化しうるカルボキシ誘導体を表わす。

前記前駆薬エステルは、アシルオキシメトキシカルボニル基たとえば低級アルカノイルオキシ-メトキシカルボニル基たとえばピバロイルオキシ-メトキシカルボニルもしくはアセトキシ-メトキシカルボニル基；アミノ-低級アルカノイルオキシ-メトキシカルボニル基、特にα-アミノ-低級アルカノイルオキシ-メトキシカルボニル基

ホルミル基またはイミノ基(-CH=NH)であって、これらは遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ基たとえばヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシもしくはベンゾイルオキシ基により、低級アルキル、フェニルもしくはアミノ基(アミノ基は場合により置換基として1もしくは2個の低級アルキル基、1もしくは2個のフェニル基または場合により低級アルキル基で一置換もしくは二置換されたカルバモイル基を含むことができる)により置換されてよい；またアセタールたとえばジ-低級アルキルアセタールでもよい。さらにホルミル基の複素環式誘導体は、特に2-チアゾリジニル基であり、これは場合により遊離または機能的に変性されたカルボキシ基特にカルボキシ基により4位が置換されてもよい。

アシル基はカルボン酸の相当する残基、好ましくはベンゾイル基特に低級アルカノイル基またはハロ-低級アルカノイル基、ならびにフェニル-低級アルカノイル基、ヘテロサイクリルカルボニル基またはヘテロサイクリル-低級アルカノイル

基である。

遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基は、たとえばスルホ基( $-SO_3H$ )、エステル化スルホ基たとえば低級アルコキシスルホン基、フェニルオキシスルホン基またはヘテロサイクリルオキシスルホン基；アミド化スルホ基たとえばスルファモイル基であって場合により低級アルキル、フェニルおよびヘテロサイクリル基からなる群から選択される1または2個の同一もしくは異なる基により置換されてもよい基、好ましくはスルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基またはジ-低級アルキルスルファモイル基；またはスルホンハライドたとえば塩化スルホンである。

エーテル化ヒドロキシ基は、たとえば炭化水素基によりエーテル化されたヒドロキシ基、特に低級アルコキシ基、ならびに低級アルケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、フェニルオキシ基、フェニル-低級アルコキシ基、ヘテロサイクリルオキシ基またはヘテロサイクリル-低級アルコキ

-スルフィニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルフィニル、フェニル-スルホンまたはフェニル-低級アルキルスルホン基、および特に低級アルキルスルホン基である。

非置換または置換アミノ基は、第一、第二または第三アミノ基である。最後に言及した2つのアミノ基において、窒素原子は置換基としてたとえば非置換または置換された脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、芳香族、芳香脂肪族、複素環式または複素環式-脂肪族炭化水素基、またはアシル基を有してよい。2個の置換基は一緒になって二価脂肪族炭化水素基たとえば低級アルキレン基であって鎖の炭素原子1個(または2個)が場合により酸素原子、硫黄原子または場合により置換された窒素原子からなる群から選択される異原子1または2個好ましくは1個で置き換えられている基であってもよい。

第二アミノ基は、特に低級アルキルアミノ基、ならびにシクロアルキルアミノ基、フェニルアミ

ン基である。

エステル化ヒドロキシ基は、たとえばカルボン酸によりエステル化されたヒドロキシ基たとえばアシルオキシ基、好ましくは炭素原子数1~20さらに好ましくは炭素原子数1~16のアルカノイルオキシ基特に低級アルカノイルオキシ基またはベンゾイルオキシ基であるが、たとえば低級アルコキシカルボニルオキシ基でもよい。

エーテル化メルカプト基は、たとえば炭化水素基によりエーテル化されたメルカプト基、特に低級アルキルチオ基であって好ましくは非置換であるかまたは遊離もしくはエステル化カルボキシ基により置換される基、たとえばカルボキシ-メチルチオもしくは低級アルコキシカルボニル-メチルチオ基、ならびにフェニルチオもしくはフェニル-低級アルキルチオ基、ヘテロサイクリルチオ基またはヘテロサイクリル-低級アルキルチオ基である。酸化エーテル化メルカプト基は、たとえば前記定義のエーテル化メルカプト基のスルホキシドまたはスルホンであり、好ましくはフェニル

ノ基、フェニル-低級アルキルアミノ基、ヘテロサイクリルアミノ基、ヘテロサイクリル-低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、特に低級アルカノイルアミノ基もしくはハロ-低級アルカノイルアミノ基、たとえばトリフルオロアセチルアミノ基、ならびにたとえばベンゾイルアミノ基もしくはフェニル-低級アルカノイルアミノ基、または場合により炭化水素基たとえばフェニルおよび/または低級アルキル基により一置換、二置換または三置換されたヒドラジノ基である。

第三アミノ基は、特にジ-低級アルキルアミノ基、ならびにN-シクロアルキル-N-低級アルキルアミノ基たとえばN-シクロペンチル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-低級アルキルアミノ基たとえばN-メチル-N-フェニルアミノ基もしくはN-低級アルキル-N-フェニル低級アルキルアミノ基たとえばN-ベンジル-N-メチルアミノ基、低級アルキレンアミノ基、オキサ-、チア-もしくはアザ-低級アルキレンアミノ基(後者の基においてアザ-窒素原子は炭化

水素基たとえば低級アルキル、フェニルもしくはフェニル-低級アルキル基により、またはアシル基たとえば低級アルカノイル基により置換されてもよい)、またはジ-アシルアミノ基たとえばジ-低級アルカノイルアミノ基またはジ-ベンゾイルアミノ基である。

アンモニオ基はたとえば前述の相当する第三アミノ基から誘導される第四アンモニウム塩からなり、これは第四置換基として、たとえば場合により置換された低級アルキル基、好ましくは低級アルキル、ヒドロキシ-もしくはハロ-低級アルキル、フェニル-低級アルキル、フェノキシ-低級アルキルまたはフェニルチオ-低級アルキル基(各々の場合フェニル基部分は場合により低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基および/またはニトロ基で置換されてもよい)を含む。特にアンモニオ基は、トリ-低級アルキルアンモニオ基たとえばトリメチルアンモニオ基であるが、ならびにたとえばフェニル-低級アルキル-ジ-低級アルキルアンモニオ

オ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ジ-低級アルキルカルバモイル、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、ジ-低級アルカノイルアミノ、ジ-ベンゾイルアミノ、低級アルキレンアミノ、オキサ、チア-および/またはアザ-低級アルキレンアミノ基により置換されてもよく、フェニル基ならびにヘテロサイクリル基はさらに低級アルキル、ホルミル、スルホ、スルファモイル、低級アルキル-、ジ-低級アルキル-および/またはフェニルスルファモイル基で置換されてもよい。

基Zの範囲内で生じるアルキルおよび低級アルキル基の好ましい置換基ならびに特にフェニルおよびヘテロサイクリル基の好ましい置換基は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン原子、低級アルキルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、シアノ、ニトロ、低級アルキルアミノ、ジ-低級

基またはフェノキシ-低級アルキル-ジ-低級アルキルアンモニオ基でもよい。これらは後述の塩、特に医薬として許容されうる非毒性酸付加塩として管及される塩に相当し、特にハロゲン化水素酸、硫酸またはリン酸とともに形成される塩に相当する。

基Zにおいて、アルキル基および低級アルキル基〔1個以上のアルキルまたは低級アルキル部分を含むすべての基、たとえばアルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルカノイル(オキシ)等を含む〕ならびに特にフェニル基およびヘテロサイクリル基〔1個以上のフェニルおよび/またはヘテロサイクリル部分を含むすべての基、たとえばフェニルオキシ、ヘテロサイクリルオキシ、フェニルアミノ、ヘテロサイクリルアミノ、ベンゾイル、ヘテロサイクリルカルボニル等〕は、互いに独立して、場合によりヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン原子、メルカプト、低級アルキルチ

アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノおよび/または低級アルキレンアミノ基であり、フェニル基およびヘテロサイクリル基についてはまた低級アルキル、ホルミル、スルホおよび/またはスルファモイル基である。

Zの意味としてのハロゲン原子は、臭素原子が好ましく、塩素原子が特に好ましいが、ヨウ素原子またはフッ素原子でもよい。

一般にハロゲン原子は臭素原子またはヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、特に好ましくは塩素原子である。

低級アルケニル基は、たとえばアリルまたはメタリル基であり、低級アルキニル基はたとえばプロパルギル基である。

シクロアルキル基は好ましくは3~8個、特に好ましくは5または6個の環構成員を含み、たとえばシクロペンチルまたはシクロヘキシル基、ならびにシクロプロピルおよびシクロヘプチル基である。

フェニル-低級アルキル基は、たとえばベンジ

ル基または1-もしくは2-フェニルエチル基である。

低級アルコキシ基は好ましくはメトキシ基、ならびにエトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシまたはtert-ブトキシ基、ならびに*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシまたは*n*-ヘプチルオキシ基である。

ハロ-低級アルコキシ基は1個以上のハロゲン原子好ましくはフッ素および/または塩素原子を含む。これはたとえば1, 1, 2-トリフルオロ-2-クロロエトキシ基または好ましくはジフルオロメトキシ基である。

フェニル-低級アルコキシ基はたとえばベンジルオキシ基である。

低級アルケニルオキシ基は、たとえば、アリルオキシまたはメタリルオキシ基およびハロ-低級アルケニルオキシ基であり、これは1個以上のハロゲン原子好ましくはフッ素原子および/または塩素原子であり、たとえば1, 2-ジクロロビニ

ルアミノ、エチルメチルアミノまたはジエチルアミノ基である。シクロアルキルアミノ基はたとえばシクロヘキシル基であり、一方フェニル-低級アルキルアミノ基はたとえばベンジルアミノ基である。

低級アルキレンアミノ基は、たとえば環炭素原子2~7個、好ましくは4~6個を含み、たとえばピロリジノ基またはピペリジノ基であり、一方、オキサ-低級アルキレンアミノ基は、たとえば4-モルホリノ基であり、チア-低級アルキレンアミノ基はたとえば4-チアモルホリノ基であり、場合に依りアザ-置換されたアザ-低級アルキレンアミノ基は、たとえば1-ピペラジノ、4-メチル-1-ピペラジノ、4-フェニル-1-ピペラジノ、4-ベンジル-1-ピペラジノまたは4-(2-フェニルエチル)-1-ピペラジノ基である。

低級アルカノイル基は、たとえばアセチル、プロピオニルまたはピバロイル基である。ハロ-低級アルカノイル基はトリフルオロアセチル基が好

ルオキシ基である。

低級アルキニルオキシ基は、たとえばプロパルギルオキシ基であり、一方低級アルキレンジオキシ基はたとえばメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基である。

アルカノイルオキシ基は、たとえば炭素原子数1~20のアルカノイルオキシ基たとえばパルミトイルオキシ基または好ましくは低級アルカノイルオキシ基たとえばアセトキシ、プロピオニルオキシまたはピバロイルオキシ基、ならびにホルミルオキシ基である。

低級アルキルカルバモイル基は、たとえばメチルカルバモイルまたはエチルカルバモイル基であり、一方ジ-低級アルキルカルバモイル基はたとえばジメチルカルバモイル基またはジエチルカルバモイル基である。

低級アルキルアミノ基は、たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノまたはイソプロピルアミノ基である。

ジ-低級アルキルアミノ基は、たとえばジメチ

ましい。フェニル-低級アルカノイル基はたとえばフェニルアセチル基である。低級アルカノイルアミノ基はアセチルアミノまたはプロピオニルアミノ基が好ましいが、ホルミルアミノ基でもよい。フェニル-低級アルカノイルアミノ基はたとえばフェニルアセチルアミノ基である。

低級アルキルスルファモイル基はたとえばメチル-またはエチルスルファモイル基であり、一方ジ-低級アルキルスルファモイル基はたとえばジメチル-またはジエチルスルファモイル基である。

低級アルキルチオ基は、たとえばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオまたはイソプロピルチオ基であり、一方、低級アルキルスルフィニル基は、たとえばメチルスルフィニル基であり、低級アルキルスルホニル基は、たとえばメチルスルホニルまたはエチルスルホニル基である。フェニル-低級アルキルチオ基は、たとえばベンジルチオまたは2-フェニルエチルチオ基であり、一方、フェニル-低級アルキルスルフィニル基は、たとえばベンジルスルフィニルまたは2-フェニ

ルエチルスルフィニル基であり、フェニル-低級アルキルスルホニル基は、たとえばベンジルスルホニルまたは2-フェニルエチルスルホニル基である。

低級アルコキシカルボニルオキシ基は、たとえばメトキシカルボニルオキシまたはエトキシカルボニルオキシ基である。

ヘテロサイクリル部分を含む基、たとえばヘテロサイクリルオキシカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、ヘテロサイクリル-低級アルカノイル、ヘテロサイクリルオキシスルホニル、ヘテロサイクリルオキシ、ヘテロサイクリル-低級アルコキシ、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリル-低級アルキルチオ、ヘテロサイクリルアミノまたはヘテロサイクリル-低級アルキルアミノ基におけるヘテロサイクリル基は好ましくは前述のヘテロアリアル基を表わすが、しかし部分的または完全に飽和したときは後者の場合炭素原子で結合することを条件に前述のヘテロアリアル基を表わす。

レンアミンたとえば1-エチルピペリジン、シクロアルキルアミンたとえばジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミンたとえばN、N'-ジベンジルエチレンジアミン、またはピリジン型塩基たとえばピリジン、コリジンもしくはキノリンである。

塩基性基を有する式Iで表わされる化合物は酸付加塩を形成するが、これは、無機酸たとえば塩酸、硫酸またはリン酸とともに、適当な有機カルボン酸もしくはスルホン酸たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸もしくはp-トルエンスルホン酸とともに、またはアミノ酸たとえばアルギニンもしくはリシンとともに形成される。幾つかの酸性または塩基性基の存在下に、モノ-またはポリ塩が形成されることもある。酸性基たとえば遊離カルボキシ基および塩基性基たとえばアミノ基を有する式Iで表わされる化合物は、また、分子内塩すなわち双性イオン形で存在するかまたは分子の一部が分子内塩の形で存在し他の部分が普通の塩の形で存在してもよい。

式Iで表わされる化合物の塩は特に医薬として許容されうる非毒性塩、たとえば式Iで表わされる化合物と酸性基たとえば遊離カルボキシまたはスルホ基との塩である。このような塩は、特に金属またはアンモニウム塩たとえばアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、たとえばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、ならびにアンモニウム塩であり、これはアンモニウムまたは適当な有機アミンとともに形成される。塩形成について考慮に入れるものは、特に脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族または芳香脂肪族の第一、第二-または第三モノ-、ジ-またはポリ-アミン、ならびに複素環式塩基たとえば低級アルキルアミンたとえばジ-もしくはトリ-エチルアミンヒドロキシ-低級アルキルアミンたとえば2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミンもしくはトリス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、塩基性脂肪族エステルもしくはカルボン酸、たとえば4-アミノ安息香酸2-ジエチルアミノエチルエステル、低級アルキ

前述の医薬として許容されうる塩が好ましい。単離または精製のために治療上許容されうる塩以外の他の塩たとえばピクリン酸塩を使用することもできる。

式Iで表わされる化合物は価値ある薬理特性を有する。たとえば、これらは気管支における粘液纖毛輸送を刺激し、気管支および気管支腺で作られる粘液の分泌または粘弾性を変える。これらの性質により、この化合物は、ヒトを含む哺乳動物において、呼吸器系疾患の治療たとえば慢性気管支炎の治療に有効である。

粘液纖毛輸送の刺激は、カエル食道の薬理学的モデルで示される。このシステムにおいて、カエル食道の纖毛上皮による粒子の輸送速度は、プッシュェルら(Puchelle et al.)(ブル、フィジオ、パス、レスピ(Bull. Physiol. path. resp.) 12, 771~779(1976))の方法で測定される。

被験化合物の溶液をカエル食道に加えることにより、輸送スピードの増加がみられる。この効果



は、式Iで表わされる化合物の溶液を単に $10^{-3}$ - $10^{-4}$  M以下使用するだけで現われる。

第1表：粘液纖毛輸送の刺激

| 化合物<br>実施例No<br>( $10^{-4}$ M)*** | 活性率****<br>(%) |
|-----------------------------------|----------------|
| 8 (ナトリウム塩)                        | 90             |
| 11 ( " " )                        | 104            |
| 13 ( " " )                        | 67             |
| 14 ( " " )                        | 161            |
| 15 ( " " )                        | 143            |
| 17 ( " " )                        | 125            |
| 18                                | 84             |
| 20 (ナトリウム塩)                       | 82             |
| 23                                | 60             |
| 25                                | 108            |
| 26                                | 34             |
| 27                                | 44             |
| 29/30 ( $10^{-5}$ M)              | 53             |

144, 75-84 (1981)]によりマイクロ流動計で測定される。

粘液を新しい豚の胃の切片から入手し、使用前に生化学的方法により精製する。試験化合物を、特定の溶媒、蒸留水、リン酸緩衝液、メタノール水性混液またはDMSO (ジメチルスルホキシド)中に溶かす。試験溶液5-10 $\mu$ lとともに粘液のアリコート50 $\mu$ lを加える。サンプルを混ぜ、遠心分離し、相互作用を行なうために30分間インキュベートする。次いで、このサンプルを振動している球状磁気マイクロ流動計のセルへ充てんし、200 $\mu$ m鉄球をサンプルの中心に置く。このサンプルは緩和を5分間生じさせたものである。流動性は、周波数範囲0.1~20Hzにかけて25℃で評価される。粘液の弾性モジュールG'は、式Iで表わされる化合物を使用することにより変化し、好ましくは減少するが増大することもある。

式Iで表わされる化合物の粘液調整性は、レスピラト・エンゲイロン・エクササイズフィジオール・(Respirat. Environ. Exercise

32 (ナトリウム塩) 62  
33 53

\*\*\*) 特記記載がない限り

\*\*\*\*) 活性率は、標準として使用されるピロカルピンのパーセントとして表わされる。

気管支平滑筋におけるこれら化合物の緩和効果は、モルモット (Guinea pig) においてヒスタミンエーロゾルで起こされる気管支痙攣に対しこれら化合物により示される保護により表わされる。式Iで表わされる化合物100 $\mu$ g/kg以下を腹腔内投与することによりモルモットを予め処理すると、この動物はヒスタミンエーロゾルに対し5分以上の耐性を示す；対照動物は1分30秒を超える耐性を示さない。

式Iで表わされる化合物により起こされる粘液サンプルの粘弾性の変化は、シィ・マリョ (C. Marriott) [アドバンス イン エクスペリメンタル メディシン アンド バイオロジー (Advances in experimental Medicine and Biology)

Physiol.) 49, 1027-1031 (1980) に記載されている "ユージング チャンバー メソッド (Ussing Chamber Method)" を用いて評価される。

この方法において、豚気管支の幾つかを生理食塩水中で生存させておく。気管支の出口を光学顕微鏡で観察する。電気的刺激またはインキュベーション媒体へピロカルピンを加えることにより粘液産生を触発する。粘液の丘状物 (hillocks) の数および表面をビデオテープレコーダーに記録する。インキュベーション媒体に式Iで表わされる化合物を濃度 $10^{-4}$  M以下で添加すると、粘液分泌の変化に影響する丘状物の数および表面を変化させる。

式Iで表わされる化合物は、また、肝臓壊死の予防および免疫調節特性をも有する。

これら物質の抗肝臓壊死性は、ラットにおけるガラクトサミン肝炎試験およびマウスにおける四塩化炭素肝炎試験により示される。ラットにおけるガラクトサミン肝炎は、ヒトのウイルス性肝炎

の形態学的または生化学的変化を忠実に再現するための良く知られたモデルである〔ケイ、デッカーら(K. Decker et al.)アドヴェ、エンザイムレギュール、(Adv. enzyme regul.)11、205(1973)〕。

式Iで表わされる化合物を10～200mg/kgの間を変化する式Iの化合物の投与量で腹腔内または経口投与により処理したラットは、ガラクトサミンまたは四塩化炭素で起こされる肝臓壊死から保護される。肝臓作用は血漿トランスアミナーゼの投与量およびペントバルビタールによる睡眠時間の測定により評価される。睡眠時間は肝機能を反映している。

これら化合物の免疫調節性は、免疫学で古典的に用いられている一群の試験により示されうる：

a) 体液免疫試験：マウスにおけるウシ血清に対する抗体の産生。式Iで表わされる化合物を、抗原(ウシ血清)投与後15分してから10～100mg/kgの投与量で投与し、この抗原に対する抗体産生を刺激し、15～28日後に受動凝集

法により測定する。

b) 細胞免疫試験：マウスにおいてヒツジ赤血球細胞に対する過敏反応の延長。抗原と同じ時期に式Iで表わされる化合物を皮下注射により10～100mg/kgの投与量で投与し、抗原の皮下注射により21日後に誘発される延長した過敏反応を刺激する。

c) 腫瘍細胞に対するマウスマクロファージの細胞毒試験。

式Iで表わされる化合物10～100mg/kgの投与量で処理されたマウスから集めたマクロファージは腫瘍標的細胞に対し刺激された細胞毒を有する。

これらの試験により、免疫学的防御機構に含まれる3つの主な方法(体液性免疫、細胞性免疫およびマクロファージ)は、式Iで表わされる化合物の活性により変化することが確立し、その免疫調節性が示された。

これらの様々な特性により、式Iで表わされる化合物が、ウイルス、毒またはアルコールにより

引き起こされる急性および慢性疾患の治療に指命される。実際のところ、これらの疾患の間に、肝機能の悪化が実質的に肝臓壊死から起こる。この変化は新規物質により遅くすることができる。

これら物質により起こされる免疫学的防御の刺激は、急性および慢性のウイルス性肝炎における治療に有効であり、また免疫学的防御反応の変化があるすべての場合たとえば細菌もしくはウイルス感染を繰り返すようなものまたは悪性腫瘍疾患の治療に有効である。後者の場合には、物質の興味は特に腫瘍細胞に対するマクロファージの細胞毒作用を活性化することにより示される。

式Iで表わされる化合物はまた増加する微小血管透過性を減少することができ、それゆえ哺乳動物において非常に潜在的な抗浮腫剤である。したがって、これらはたとえば静脈疾患の治療に用いることもできる。

全身的浮腫を伴う増加した微小血管透過性は、ラットにおいてガラクトサミンとデキストランの投与により引き起こされる。

腸管外または経口により投与される10～500mg/kgの投与量で、式Iの化合物は、あらかじめ $I^{125}$ 標識化アルブミンの静脈内注射を受けた動物の足における $I^{125}$ 標識化アルブミンの蓄積を減少することにより測定されるように、浮腫を減少することができる。この測定は、オー、ビィ、グラチら(O. P. Gulati et al)が、アチーブスインターナショナル・ネイルデフルマコダイナミエセラピー(Archives Int. de Pharmacodynamie et de Thérapie)263、272-287(1983)に報告しているように微小血管透過性を評価することである。

本発明は特に、式I中、環Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキレンジオキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルカノイル、カルボキシおよび低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択されるしまたは2個の置換基で置換され、 $R_1$ および $R_2$ は、互

いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基またはフェニル基（場合ににより環Aについて上記で示したようにして置換されてもよい）を表わすか、または $R_1$ および $R_2$ は一緒になって低級アルキレン基を意味し、Yはメチレン基、低級アルキル基で一置換されたメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、Xは二価基 $-S-C(-B-(Z)_n)=CH-$ であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合している基を表わし、Bは直接結合、低級アルキレン基または低級アルケニレン基を表わし、nは1であるか、またはBが低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基である場合には2または3でもよく、Zはカルボキシ基、アルコキシカルボニル基、場合ににより低級アルキル基、フェニル-低級アルキル基（フェニル基は場合ににより環Aについて上記で示したようにして置換されてもよい）、アミノ基、低級アルキルアミノ基およびジ-低級アルキルアミノ基からなる群から選択される1個または2個の等しいまたは異なる基に

ペラジノ基、低級アルカノイルアミノ基、ハロ-低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基またはハロゲン原子を表わす化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；またはその医薬として許容されうる塩を含む医薬製剤に関する。

本発明は特に、式1中、環Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはハロゲン原子により一置換され、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基またはフェニル基（非置換であるかまたは環Aについて上記で示したようにして一置換されてもよい）を表わすか、または $R_1$ と $R_2$ は一緒になって低級アルキレン基を表わし、Yはメチレン基、低級アルキル基で一置換されたメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、Xは二価基 $-S-C(-B-(Z)_n)=CH-$ であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合する基を表わし、Bは直接結合、炭素原子数1~4のアルキレン基また

より置換されていてよいカルバモイル基；生理的条件下で開裂されうるエステル化またはアミド化カルボキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルバモイル基、5-テトラゾリル基、非置換もしくは低級アルキル置換4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基；ホルミル基、場合にによりヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されてもよいイミノ基、場合にによりハロゲン原子で置換されてもよい低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニル-低級アルカノイル基であってこれら2つの基は環Aについて上記で示したようにして置換されてもよく、スルホ基、低級アルコキシスルホニル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、ジ-低級アルキルスルファモイル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルキレンアミノ基、N-モルホリノ基、N-チオモルホリノ基、場合ににより4位にある窒素原子が低級アルキル基で置換されてもよいN-ピ

は炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、nは1であり、そしてZはカルボキシ基、炭素原子数1~10のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ-低級アルキルカルバモイル基、フェニル-低級アルキルカルバモイル基（フェニル基は非置換であるかまたは環Aについて上記で示したようにして一置換されてもよい）、アミノ-カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、場合にによりヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されてもよいイミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、炭素原子数1~20のアルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ハロ-低級アルカノイルアミノ基またはハロゲン原子を表わす化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；またはその医薬として許容されうる塩を含む医薬製剤に関する。

本発明は特に、式1中、Aは非置換であるかま

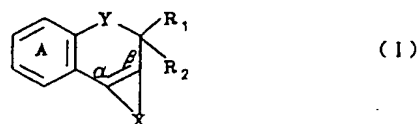
たは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはハロゲン原子で一置換され、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基、フェニル基またはヒドロキシ・フェニル基を表わすか、または $R_1$ および $R_2$ は一緒になって低級アルキレン基を表わし、 $Y$ はメチレン基、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $X$ は二価基 $-S-C(-B-(Z)_n)=CH-$ であって該基の硫黄原子 $S$ は二環式環系の $\alpha$ 位に直接結合している基を表わし、 $B$ は直接結合、炭素原子数1~4のアルキレン基または炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、 $n$ は1であり、そして $Z$ はカルボキシ基、炭素原子数1~8のアルコシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、フェニル・低級アルキルカルバモイル基、ハロ・フェニル・低級アルキルカルバモイル基、アミノ・カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、ヒドロキシまたは低級アルカノイルオキシ基で置換されたイミノ基、ヒドロキシ基、炭素原子数1~16のアルカノイルオキシ基、ア

い低級アルキレン基を表わし、 $Y$ はメチレン基、低級アルキル基で一置換もしくは二置換されたメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、 $X$ は二価基 $-S-C(-B-(Z)_n)=CH-$ であって該基の硫黄原子 $S$ は二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合している基を表わし $B$ は直接結合、アルキレン基またはアルケニレン基を表わし； $n$ は1であるか、または $B$ がアルキレン基またはアルケニレン基である場合には2または3でもよく、 $Z$ は遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基、生理的条件下で開裂せらるる被覆カルボキシ基、遊離もしくは機能的に変性されたホルミル基、アシル基、遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ基、遊離、エーテル化もしくは酸化エーテル化メルカプト基、非置換もしくは置換アミノ基、アンモニオ基、ニトロ基またはハロゲン原子を表わし、ただし $R_2$ が水素原子であり、 $Y$ がメチレン基であり、 $X$ が $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、 $Z$ がカル

ボキシ基またはハロ・低級アルカノイルアミノ基を表わす化合物；またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；またはその医薬として許容せらるる塩を含む医薬製剤に関する。

本発明はさらに、式1で表わされる化合物を医薬製剤の製造に使用するかまたは薬理学的活性化合物として使用することに関する。

本発明はまた、次式1：



式中、環 $A$ は非置換であるかまたは置換されており、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表わすか、または $R_1$ および $R_2$ が一緒になって、場合により酸素原子、硫黄原子もしくは場合により置換された窒素原子で中断されてもよ

くカルボキシ基、機能的に変性されたカルボキシ基または生理的条件下で開裂せらるる被覆カルボキシ基であり、環 $A$ が非置換であるかまたはハロゲン原子および低級アルキル基からなる群から選択される1もしくは2個の置換基によりもしくは2つの隣接する位置で環 $A$ に結合する置換基 $-(CH_2)_3-$ もしくは $-(CH_2)_4-$ により置換されている場合には $R_1$ はアリールまたはヘテロアリール基を表わし、 $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、 $Y$ が酸素原子または硫黄原子を表わし、 $X$ が $(\alpha)-S-C(-COOH)=CH-(\beta)$ である場合には環 $A$ は置換され、 $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、 $X$ が $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、 $Z$ がカルボキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、アセチル基、ニトロ基または臭素原子を表わし、環 $A$ が非置換であるかまたはメトキシもしくはアセチル基により7位が一置換される場合には $Y$ は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基である)で表わされる新規化合物またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体またはこれら

光学異性体の混合物およびその塩に関する。

好ましくは、式Ⅰ中の環Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキレンジオキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルカノイル、カルボキシおよび低級アルコシカルボニル基からなる群から選択される1または2個の置換基で置換され、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基またはフェニル基(場合により環Aについて上記で示したようにして置換されてもよい)を表わすか、または $R_1$ および $R_2$ は一緒になって低級アルキレン基を意味し、Yはメチレン基、低級アルキル基で一置換されたメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、Xは二価基 $-S-C(-B-(Z)_n)=CH-$ であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合している基を表わし、Bは直接結合、低級アルキレン基または低級アルケニレン基を表わし、

示したようにして置換されてもよく、スルホ基、低級アルコシスルホニル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、ジ-低級アルキルスルファモイル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルキレンアミノ基、N-モルホリノ基、N-チオモルホリノ基、場合により4位にある窒素原子が低級アルキル基で置換されてもよいN-ピペラジノ基、低級アルカノイルアミノ基、ハロ-低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基またはハロゲン原子を表わし、ただし $R_2$ が水素原子であり、Yがメチレン基であり、Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、機能的に変性されたカルボキシ基または上記で定義したようなカルボキシ基である場合には $R_1$ は非置換フェニル基または上記定義のように置換されたフェニル基であり、 $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Yが酸素原子または硫黄原子を表わし、Xが $(\alpha)-S-C(-COOH)=CH-(\beta)$ である場合には環

nは1であるか、またはBが低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基である場合には2または3でもよく、Zはカルボキシ基、アルコシカルボニル基、場合により低級アルキル基、フェニル-低級アルキル基(フェニル基は場合により環Aについて上記で示したようにして置換されてもよい)、アミノ基、低級アルキルアミノ基およびジ-低級アルキルアミノ基からなる群から選択される1個または2個の等しいまたは異なった基により置換されていてよいカルバモイル基;生理的条件下で開裂されうるエステル化またはアミド化カルボキシ基;シアノ基;ヒドロキシカルバモイル基、S-テトラゾリル基、非置換もしくは低級アルキル置換4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基;ホルミル基、場合によりヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されてもよいイミノ基、場合によりハロゲン原子で置換されてもよい低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニル-低級アルカノイル基であってこれら2つの基は環Aについて上記で

Aは上記定義のように置換され、 $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、アセチル基、ニトロ基または酸素原子を表わし、環Aが非置換であるかまたはメトキシもしくはアセチル基により7位が一置換される場合にはYは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基である化合物、その互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物;およびその医薬として許容されうる塩である。

一般的に好ましいのは、式Ⅰ中の環Aは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはハロゲン原子により一置換され、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基またはフェニル基(非置換であるかまたは環Aについて上記で示したようにして一置換されてもよい)を表わすか、または $R_1$ と $R_2$ は一緒になって低級アルキレン基を表わし、Yはメチレン基、低級アルキル基で一置換されたメ

チレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基を表わし、Xは二価基  $-S-C(-B-(Z)_n)=CH-$  であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合する基を表わし、Bは直接結合、炭素原子数1~4のアルキレン基または炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、nは1であり、そしてZはカルボキシ基、炭素原子数1~10のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ-低級アルキルカルバモイル基、フェニル-低級アルキルカルバモイル基(フェニル基は非置換であるかまたは環Aについて上記で示したようにして一置換されてもよい)、アミノ-カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、場合によりヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されてもよいイミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、炭素原子数1~20のアルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ハロ-低級

第一に好ましくは、式1中のAは非置換であるかまたは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはハロゲン原子で一置換され、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、各々水素原子、低級アルキル基、フェニル基またはヒドロキシ-フェニル基を表わすか、または $R_1$ および $R_2$ は一緒になって低級アルキレン基を表わし、Yはメチレン基、酸素原子または硫黄原子を表わし、Xは二価基  $-S-C(-B-(Z)_n)=CH-$  であって該基の硫黄原子Sは二環式環系の $\alpha$ 位に直接結合している基を表わし、Bは直接結合、炭素原子数1~4のアルキレン基または炭素原子数2~4のアルケニレン基を表わし、nは1であり、そしてZはカルボキシ基、炭素原子数1~8のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、フェニル-低級アルキルカルバモイル基、ハロ-フェニル-低級アルキルカルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、ヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されたイミノ基、ヒド

ロカノイルアミノ基またはハロゲン原子を表わし、ただし $R_2$ が水素原子であり、Yがメチレン基であり、Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基または上記定義のように機能的に変性されたカルボキシ基である場合には、 $R_1$ は非置換であるか上記定義のように置換されたフェニル基であり、 $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Yが酸素原子または硫黄原子を表わし、Xが $(\alpha)-S-C(-COOH)=CH-(\beta)$ である場合には環Aは上記定義のように置換され、 $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、または酸素原子を表わし、環Aが非置換であるかまたはメトキシ基により一置換されている場合にはYは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基である化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；およびその医薬として許容せられる塩である。

ロキシ基、炭素原子数1~16のアルカノイルオキシ基、アミノ基またはハロ-低級アルカノイルアミノ基を表わし；ただし $R_2$ が水素原子であり、Yがメチレン基であり、Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、または上記定義のように機能的に変性されたカルボキシ基である場合には $R_1$ はフェニル基またはヒドロキシ-フェニル基を表わし、 $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Yが酸素原子または硫黄原子を表わし、Xが $(\alpha)-S-C(-COOH)=CH-(\beta)$ である場合には環Aは上記定義のように置換され、 $R_1$ と $R_2$ が両方とも水素原子を表わし、Xが $(\alpha)-S-C(-Z)=CH-(\beta)$ であり、Zがカルボキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、またはホルミル基であり、環Aが非置換であるかまたは7位がメトキシ基により一置換されている化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；またはその医薬として許容せられる塩である。

さらに好ましくは、式1中の環Aは非置換であ

るかまたは低級アルキル、低級アルコキシもしくはハロゲン原子で一置換され、 $R_1$ はフェニル基を表わし、 $R_2$ は水素原子を表わし、 $Y$ はメチレン基、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $X$ は二価基  $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$  であって該基の硫黄原子  $S$  が二環式環系の  $\alpha$  位または  $\beta$  位に直接結合する基を表わし、 $B$  は直接結合、炭素原子数 1~4 のアルキレン基または炭素原子数 2~4 のアルケニレン基を表わし、 $n$  は 1 であり、 $Z$  はカルボキシ基、炭素原子数 1~8 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、アミノカルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、ヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ基で置換されたイミノ基、ヒドロキシ基、炭素原子数 1~16 のアルカノイルオキシ基、またはアミノ基を表わす化合物；またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；およびその医薬として許容されうる塩である。上述の化合物であって  $Y$  が低級アルキル基により一置換ま

たは二置換好ましくは一置換されたメチレン基であり  $R_1$  がフェニル基または低級アルキル基である化合物は本発明の一部を構成する。

同様に好ましいのは、式 I 中の環 A は非置換であるかまたは低級アルキル、低級アルコキシもしくはハロゲン原子により一置換され、 $R_1$  はフェニル基を表わし、 $R_2$  は水素原子を表わし、 $Y$  はメチレン基、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $X$  は二価基  $-S-C[-Z]=CH-$  であって該基の硫黄原子  $S$  は二環式環系の  $\alpha$  位に直接結合する基を表わし、 $Z$  はカルボキシ基、炭素原子数 1~8 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基またはヒドロキシメチル基を表わすか、またはさらに低級アルキルカルバモイル基を表わす化合物；またはその互変異性体、立体異性体もしくは光学異性体、またはこれら光学異性体の混合物；およびその医薬として許容されうる塩である。

本発明の別の実施態様は、上記で示されたすべての副グループを含む上述の式 I で表わされる新

規化合物に関し、そこで示された条件に係わりなく、 $R_1$  が水素原子であり  $R_2$  が水素原子または低級アルキル基を表わす場合には  $Y$  は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基であり；さらに環 A が非置換であり  $X$  が  $(\alpha)-S-C(-COOH)=CH-(\beta)$  である場合には  $Y$  はスルフィニル基またはスルホニル基だけを表わす。

以下に示される選択が式 I で表わされる化合物を含む医薬製剤ならびに式 I で表わされる新規化合物に同様に有効である。

好ましくは式 I 中の  $R_1$  および  $R_2$  がメチル基 2 個、水素原子 1 個とフェニル基 1 個を表わすか、または一緒になって 1, 5-ペンチレン基を表わすか；さらに水素原子 1 個とヒドロキシフェニル基 1 個、ならびに水素原子 2 個を表わす；式 I で表わされるこれら化合物において特に重要なものは式中の  $R_1$  と  $R_2$  が水素原子 1 個とフェニル基 1 個を表わす化合物である。

好ましくは、式 I 中の  $Y$  が酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基またはスルホニル基さらにメチレ

ン基を表わす；好ましくは酸素原子または硫黄原子である。

また好ましくは、式 I 中の  $X$  が二価基  $-S-C[-B-(Z)_n]=CH-$  であって該基の硫黄原子  $S$  が二環式環系の  $\alpha$  位に直接結合する化合物である。式 I 中  $B$  が直接結合、メチレン基またはエテニレン基たとえば 1, 2-エテニレン基を表わす化合物、特に式中の  $B$  が直接結合を表わす化合物が強調される。式 I 中の  $B$  がアルキレン基またはアルケニレン基である化合物においては  $n$  が 1 であるものが特に重要である。

非常に重要な化合物は、式 I 中の基  $-B-(Z)_n$  がカルボキシ基、炭素原子数 1~8 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、フェニル-低級アルキルカルバモイル基、ハロフェニル-低級アルキルカルバモイル基、シアノ基、5-テトラゾリル基、ホルミル基、ハロ-低級アルカノイルアミノ基、ヒドロキシメチル基、炭素原子数 1~16 のアルカノイルオキシメチル基、アミノメチル基、カルボキシ

メチル基または2-カルボキシエチル基を表わす化合物であり；最も興味のある化合物は、式中の $-B-(Z)_n$ がカルボキシ基またはカルバモイル基である化合物である。

以下余白

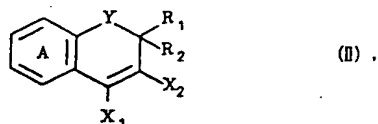
とりわけ好ましくは、実施例で記載の式Iで表わされる化合物およびその医薬として許容されうる塩である。

本発明はまた式Iで表わされる新規化合物または上述のようにその好ましい実施態様のいずれかを含む医薬製剤に関する。

式Iで表わされる化合物は、それ自体公知の方法で製造される。

すなわち、式I中のBが直接結合であり、Zが遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基、遊離もしくは機能的に変性されたホルミル基、生理的条件下で開裂せらるる被覆カルボキシ基、アシル基、遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基、オキシド化エーテル化メルカプト基またはニトロ基を表わす新規化合物は、たとえば

(a) 次式II：



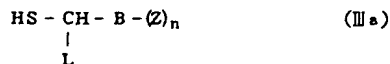
(式中、基 $X_1$ および $X_2$ のうち1つは脱離性基を表わし、他の1つは遊離または変性ホルミル基を表わす。)で表わされる化合物を、次式III、



(式中、Zは前記定義の意味を有する。)で表わされる化合物またはそのアルカリ金属メルカプタドと反応させることにより調製せらるる。

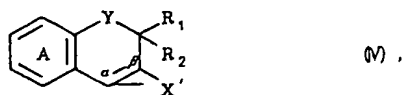
式I中のBがアルキレン基またはアルケニレン基であり、Zが式Iで定義したような意味を有する新規化合物、または式I中のBが直接結合でありZが遊離もしくは機能的に変性されたカルボキシ基、遊離もしくは機能的に変性されたホルミル基、生理的条件下で開裂せらるる被覆カルボキシ基、アシル基、遊離もしくは機能的に変性されたスルホ基、酸化エーテル化メルカプト基またはニトロ基を表わす化合物を製造する場合には、たとえば(a')前記で定義した式IIで表わされる化合物を、次式IIIa：

以下余白



(式中、Zおよびnは式Iで定義した意味を有し、Lは式IIの遊離または変性されたホルミル基 $X_1$ または $X_2$ それぞれと反応するために隣接基CHを活性化し、さらに任意に1つ以上の連続反応工程後にこの反応の間に離脱する基を表わす。)またはそのアルカリ金属メルカプタド塩で表わされる化合物と反応させることにより調製せらるる。

式Iで表わされる新規化合物は、また、b)次式IV：



(式中、 $X'$ は二価基 $-S-C[-M]=CH-$ であって該基の硫黄原子Sが二環式環系の $\alpha$ 位または $\beta$ 位に直接結合する基を表わし、Mは基： $-B-(Z)_n$ へ転化せらるる基である。)で表わされる化合物において基Mを基 $-B-(Z)_n$ へ転化することにより



っても調製されうる。

さらに、得られた式Ⅰの化合物を異なった式Ⅰで表わされる化合物へ転化し、および／または得られた塩を遊離化合物または異なった塩へ転化し、および／または塩形成性を有する得られた式Ⅰで表わされる遊離化合物を塩へ転化し、および／または得られた立体異性体または光学異性体の混合物たとえばジアステレオマー混合物を個々の立体異性体、光学異性体または光学的対掌体混合物へそれぞれ分離し、および／または得られた光学的対掌体混合物たとえばラセメートを手学的対掌体へ分離することができる。

方法a)/a')における式Ⅱの化合物において、脱離性基 $X_1$ 、または $X_2$ はそれぞれ、特にハロゲン原子たとえば塩素または臭素原子が好ましいが、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、非置換もしくは置換アミノ基、アンモニオ基またはピリジニウム塩である〔後者については、ジャーナルフュアプラクティッシュヘミー(J. Prakt.

基である。

方法a)/a')によるチオフエン環形成は酸または好ましくは塩基の存在により触媒化されうる。適当な塩基は、たとえばアルカリ金属ハロゲンカーボネート、たとえばナトリウムハロゲンカーボネート、アルカリ金属ヒドロキシド、たとえば水酸化カリウム、または有機塩基たとえばトリ-低級アルキルアミンたとえばトリエチルアミンである。

また、方法a)/a')に対し式ⅢまたはⅢaの化合物の前駆体を使用することもできる。この前駆体はそれ自体で所望の式ⅢまたはⅢa化合物、たとえば二置体メルカプトアセトアルデヒドすなわち2,5-ジヒドロキシ-1,4-ジチアンを形成する。

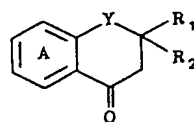
式Ⅱ中の $X_1(X_2)$ が塩素原子であり $X_2(X_1)$ がホルミル基である出発物質は公知である〔たとえば、ボレッチノ(Bollettino)27,279(1969)、インディアンジャーナルオブケミストリ(Indian J. Chem. 20B,243(1981)参照)か、または新規ならば公知化合物と同様にして、たとえば、次式VまたはVa:

Chem.)341,499(1972)参照]。

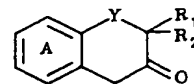
方法a)/a')にしたがって式Ⅱの化合物において遊離もしくは変性ホルミル基 $X_1$ または $X_2$ はそれぞれ特にホルミル基であるが、場合によりたとえば低級アルキル基またはフェニル基で置換されてもよいイミノ基、またはイミニウム塩特にジ-低級アルキルイミニウム塩でもよい。

式Ⅱで表わされる化合物において $X_1$ が脱離性基であり $X_2$ が遊離または変性ホルミル基である場合、方法a)/a')は、式Ⅰ中の二価基 $-S-C(-B-(C)_n)=CH-$ の硫黄原子が二環式環系の $\alpha$ -位に直接結合する化合物へ導びく。 $X_1$ および $X_2$ の意味が変わる場合には、式Ⅰ中の硫黄原子Sが $\beta$ -位に直接結合する逆化合物が得られる。

アルドール縮合型反応のために式Ⅲにおける $CH_2$ 基の活性化は、ここで定義した基Zにより活性化され、一方、式ⅢaにおけるCH基の活性は基Lにより活性化される。基Lは特に遊離または機能的に変性されたカルボキシ基であり、最初の場合、反応の間に除去される必要からカルボキシ



(V)



(Va)

で表わされる相当する二環式ケト化合物、たとえば1-または2-テトラロンまたは3-もしくは4-(チオ)クロマノン等をオキシ塩化リンおよびジメチルホルムアミド〔ウィルスマイヤー-ハック(Vilsmeier-Haack)〕と反応させることにより調製される。この反応は、単離することができそして方法a)/a')による反応にも用いられる中間体イミニウム塩を通過する〔ジャーナルフュアプラクティッシュヘミー(J. Prakt. Chem. 318,731(1976)参照)〕。ヨーロッパ特許出願第139,615号には、別の式Ⅱで表わされる出発物質ならびにこの反応に関する詳細が記載されている。ヨーロッパ特許出願第140,830号には式Ⅱ中の $X_1(X_2)$ がハロゲン原子とは異なった脱離性基であり、および／または $X_2(X_1)$ がホルミル基の

代わりに変性されたホルミル基である式Ⅱで表わされる出発物質の調製が記載されている。このような化合物は、上述の式Ⅱで表わされる相当するハロホルミル化合物から出発して調製されるのが好ましい。ハロゲン原子と異なった脱離性基は、ハロゲン基の親核性置換反応により、たとえば低級アルカノールもしくは低級アルキルメルカプタン特にそのアルカリ金属塩、アンモニウムまたは第一、第二もしくは第三アミンと反応させることにより、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、非置換もしくは置換アミノまたはアンモニオ基が導入される。他方、変性されたホルミル基は、良く知られた手段たとえばイミン調製の手段を用いてホルミル基から出発して好ましくは得られる。

式ⅤまたはⅤaの出発物質は公知であるかまたは公知化合物と同様にして調製されうる。これら化合物の調製に関する詳細は、たとえば次の文献に記載されている：ザケミストリイオブヘテロサイクリックコンパウンズ(The Chemistry of Heterocyclic Compounds), Vol. 31, ジェイ・ピ

最初にたとえば塩基と加水分解し次いでたとえばキノリン中の銅で脱カルボキシ化することにより分割されうる。同様にして、たとえば3-(2-低級アルコキシカルボニルメチルフェニル)プロピオン酸低級アルキルのディークマン縮合により最後は2-テトラロンが得られる。1-テトラロンの合成は、たとえばジャーナルオブアメリカンケミカルソサイエティ(J. Amer. Chem. Soc.) 89, 386(1967)に記載されている。さらに式Ⅴの化合物を調製する有効な方法を記載している別の文献はたとえば次のようである：シンセシス(Synthesis) 1980, 725；シンセシス(Synthesis) 1978, 886とアンゲヴェルトヘミエー(Angew. Chem.) 94, 254(1982)。

式ⅢおよびⅢaの化合物は公知であるか、または新規であれば公知化合物と同様にして調製されうる。これらの分子へメルカプト基を導入する好ましい方法は、相当するハロ置換化合物をメルカプトを導入しうる試薬たとえば硫化水素ナトリウ

ム・エリス(G.P. Ellis) 提, "クロメノンズ, クロマノンズおよびクロモンズ(Chromenones, Chromanones and Chromones)", ニューヨーク, 1977, pp 207-428およびpp 193-206。たとえば、3-フェニルチオ(オキシ)プロピオン酸、場合によりさらに3位が一置換または二置換されたものを閉環すると式Ⅴで表わされる4-(チオ)クロマノンが得られる[ジャーナルオブアメリカンケミカルソサイエティ(J. Amer. Chem. Soc.) 76, 5065(1954)参照]。エテニル-(2-ヒドロキシフェニル)ケトン、場合によりエテニル基の2位が一置換または二置換されたものを閉環すると、式Ⅴで表わされる4-クロマノンが得られる。2-低級アルコキシ-カルボニルメチルフェニルオキシ(またはチオ)-酢酸低級アルキル、場合によりさらに酢酸基の2位が一置換または二置換されたものをディークマン縮合すると、低級アルコキシカルボニル基により4位または2位がそれぞれ置換された3-(チオ)クロマノンが得られる。後者は、

ムと反応させることである。記載したハロ置換化合物は、多くの場合、たとえば相当する非置換化合物を直接ハロゲン化することにより得られうる。

方法(b)にしたがって式Ⅳで表わされる化合物中基-B-(2)<sub>n</sub>へ転化しうる基Mは、好ましくは水素原子、有機金属基または低級アルキル基であるが、低級アルケニル基でもよい。

式Ⅳ中Mが水素原子である化合物が、通常の芳香族性求電子置換反応たとえばハロゲン化特に臭素と酢酸を用いた臭素化、ニトロ化、フリーデル-クラフツアシル化たとえば塩化アセチルを用いたアセチル化、またはたとえばオキシ塩化リンとジメチルホルムアミドを用いたホルミル化を受けると、式Ⅰ中の基-B-(2)<sub>n</sub>がそれぞれハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはホルミル基に相当する式Ⅰの化合物が得られる[ジャーナルオブケミカルソサイエティパーキンテル(J. Chem. Soc. Perkin Tr.) 1, 1977, 63]。さらに、シンセシス(Synthesis) 1983, 73にしたがって、式Ⅰ中のMが水素原子である化合物

をN、N-ジ-低級アルキル-メチレン-アンモニウムハライドと反応させることによりジ-低級アルキルアミノメチル基が導入される。

式N中のMが低級アルキル基特にメチル基である化合物を、たとえばハロゲン化剤たとえば塩素、臭素、N-クロロ-、N-ブロモスクシンイミドまたは金属フルオリドたとえば三弗化または五弗化アンチモンと反応させると、式I中の-B-(Z)<sub>n</sub>が相当するα-ハロ、α、α-ジハロ-またはα、α、α-トリハロ-低級アルキル基たとえばα-プロモエチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロ-またはトリフルオロメチル基である式上の化合物が得られる。さらに、業界で公知の方法により、式N中のMが低級アルキル特にメチル基である化合物を酸化すると式I中の基-B-(Z)<sub>n</sub>がヒドロキシメチル基または特にホルミルもしくはカルボキシ基である化合物が得られる。

有機金属基Mは好ましくはリチウム基またはハロマグネシウム基であるがたとえば銅含有基でも

により、基Lを分割除去して、所望の式Nで表わされる化合物を得る。式N中のMが有機金属基である化合物は、相当するMが水素原子である式Nの化合物を金属化剤たとえばハロゲン化リチウム、マグネシウム、銅(I)および/または特にn-ブチルリチウムと反応させることにより得られる。

式N中のMが低級アルケニル基、特にエテニル(ビニル)基である化合物をたとえばオゾン分解すると、式I中の基-B-(Z)<sub>n</sub>がホルミル基である化合物が得られる。さらに、式N中のMがたとえばエテニル基である化合物を高圧下でニッケルカルボニルおよび一酸化炭素で処理すると、式I中の-B-(Z)<sub>n</sub>がたとえば2-カルボキシエテニル基である化合物が得られる。

式Iで表わされる化合物は、それ自体公知の方法により式Iで表わされる異なった化合物へ転化されうる。

式I中のZがヒドロキシ基を表わしBが好ましくは直接結合またはアルキレン基もしくはアルケニレン基でもよい式Iで表わされる化合物は、式

よい。式N中Mが有機金属基である化合物は、有機金属化合物が通常関与する反応たとえばカルボニル基含有化合物またはハロゲン基含有化合物との反応を受けることができる。すなわち、二酸化炭素との反応により式I中の-B-(Z)<sub>n</sub>がカルボキシ基である化合物が得られ、またホルミルアルキル基含有化合物との反応により式I中のBがアルケニレン基である化合物が得られる〔ジャーナルオブヘテロサイクリックケミストリイ(J. Heterocycl. Chem.) 19, 871(1982)〕。

式N中Mが水素原子、低級アルキル基または低級アルケニル基である化合物は、たとえば方法a')と同様にして、式IIで表わされる化合物を、式III a)中Lがたとえば低級アルコキシカルボニル基であり基-B-(Z)<sub>n</sub>がそれぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルケニル基である化合物と反応させることにより調製される。続いて、最初にアルカリ金属ヒドロキシドまたはアルコキシドで加水分解し次いで高めた温度たとえば210℃にてキノリン中の銅で脱カルボキシル化すること

I中のZがホルミル基またはアシル基である別の化合物から2段階合成により得られうる。ペイヤー-ヴィリガー(Bayer-Villiger)反応によりホルミル(またはアシル)化合物を過酸で処理すると、式I中のZがホルミルオキシ(またはアシルオキシ)基である相当する化合物が得られる。これはたとえば塩基性触媒たとえば水酸化ナトリウムを用いて加水分解することにより遊離ヒドロキシ化合物になる。

用いられる過酸は、有機酸、たとえば過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過安息香酸、p-ニトロ過安息香酸もしくはm-クロロ過安息香酸、または無機酸、たとえば過硫酸、たとえばモノ過硫酸である。用いられる過酸はまた、相当する酸を過酸化水素と反応させることによりその場で形成される。

式I中のZがエーテル化ヒドロキシ基である化合物は、式I中のZがヒドロキシ基である相当する化合物から出発して通常のエーテル化法により得られうる。たとえば、有利には塩基性剤たとえば

ばアルカリ金属ヒドロキシド、炭酸塩もしくはアルコラートたとえば水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、炭酸カリウムもしくはナトリウムメトキシド、または第三有機窒素塩基たとえばトリ-低級アルキルアミンたとえばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下に、低級アルカノールの反応性エステルたとえば低級アルキルハライド、ジ-低級アルキルスルフェートまたは低級アルキル-もしくは場合により置換されたフェニルスルホン酸低級アルキルエステルと反応させることにより低級アルコキシが得られる。

式1中のZがエーテル化ヒドロキシ基たとえば低級アルコキシ基ならびにフェニルオキシ基またはヘテロサイクリルオキシ基でありBがアルキレン基である式1の化合物は、式1中のZが低級アルカノールについて上述したヒドロキシ基の反応性エステルである化合物を、ヒドロキシ置換炭化水素たとえばそれぞれ低級アルカノール、適当なフェノールまたはヒドロキシ-ヘテロサイクリル化合物と反応させることにより得られる。Bが

ケニレン基でもよい式1の化合物は、式1中のZが塩化スルホニルを表わす化合物をたとえば亜鉛末と塩酸または塩化スズ、または好ましくはアルミニウム水素化リチウムで還元することにより調製される。

式1中Zがエーテル化メルカプト基である化合物は、上述の相当するエーテル化ヒドロキシ化合物と完全に同様に、ヒドロキシ基の代わりにメルカプト基を含む出発物質を用いて得られる。たとえば、式1中のBが直接結合でありZがフェニルチオ基またはヘテロサイクリルチオ基である式1の化合物は、たとえば式1中のZがメルカプト基である相当する化合物を、それぞれ適当なハロゲン置換ベンゼンまたは複素環式化合物と反応させることにより調製される(GB-A-1,459,571参照)。

式1中の $-B-(Z)_n$ がメルカプト基である化合物は、また、式1中の $-B-(Z)_n$ が低級アルキルチオ基である他の化合物から通常の脱アルキル化法を用いて得ることもできる(シンセシス1983,

直接結合である場合には、式1中のZがフェニルオキシまたはヘテロサイクリルオキシ基である化合物は、たとえば、式1中のZがヒドロキシ基である相当する化合物好ましくはそのアルカリ金属塩を、たとえばそれぞれ適当なハロゲン-、特にプロモ-置換ベンゼンまたは複素環式化合物とともに、好ましくは触媒たとえば銅粉の存在下に、ジャーナルオブケミカルソサイアティ(J. Chem. Soc.)1965, 4953にしたがって得られる。式1中のZがハロゲン原子である化合物とヒドロキシ-置換ベンゼンまたは複素環式化合物から出発する逆反応もまた可能である。

式1中のZがヒドロキシ基である化合物を式1中のZがアシルオキシ基である他の化合物へアシル化するには、たとえば相当する酸無水物または塩化物、たとえば無水酢酸、塩化ベンゾイルまたは塩化フェニルアセチルを用いることにより行なう。

式1中のZがメルカプト基でありBが好ましくは直接結合でありまたアルキレン基もしくはアル

751参照)。

式1中のZがアミノ基を表わしBが好ましくは直接結合であるが、またアルキレン基もしくはアルケニレン基でもよい式1で表わされる化合物は、たとえばホフマン反応にしたがって式1中のZがカルバモイル基である相当する化合物から、またはたとえばシュミット反応にしたがって式1中のZがカルボキシ基である相当する化合物から得ることができる。ホフマン分解において、カルバモイル化合物をたとえばアルカリ金属次亜ハロゲン化物と反応させ相当するアミノ化合物を得る。アルカリ金属次亜ハロゲン化物は、アルカリ金属水酸化物とハロゲン元素たとえば臭素または塩素と反応させることにより調製するのが好ましい。シュミット反応は、たとえばカルボキシ化合物をヒドラノ酸と反応させることにより相当するアミノ化合物を得ることが特徴である。

さらに、式1中のZがアミノ基でありBが好ましくは直接結合であるがアルキレン基またはアルケニレン基でもよい式1で表わされる化合物は、

Zがニトロ基である式Iの相当する化合物を還元することにより得られる。適当な還元法は、たとえばラニ-ニッケルを触媒として用い分子水素での接触還元、ヒドラジン、鉄および塩酸、ジチオン酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウムまたはアンモニウム、塩化スズ(II)等での還元である。

式I中のZがアミノ基である化合物は、Zがアシルアミノ、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノもしくは低級アルキレンアミノ、アザ-、オキサ-またはチア-低級アルキレンアミノ基を表わす他の化合物へ転化することができる。また、モノ-低級アルキルアミノ基Zは、ジ-低級アルキルアミノ基へ転化することができる。アシル化は、たとえば、相当する酸無水物または塩化物たとえば酢酸無水物または塩化フェニルアセチルを用いて行なわれる。アルキル(アルキレン)化剤は、たとえば、低級アルカノール、低級アルカンジオールまたはアザ-、オキサ-もしくはチア-低級アルカンジオール、たとえば低級アルキル(アルケンジ)ハライドたとえばブロミドもしくは

はヨーシド、低級アルキル(アルケンジ)-スルホネートたとえばメタンスルホネートもしくはp-トルエンスルホネート、またはジ-低級アルキルスルフェートたとえば硫酸ジメチルであり、好ましくは塩基性条件下たとえばアルカリ金属水酸化物溶液および有利には相転移触媒たとえばテトラブチルアンモニウムブロミドもしくはベンジルトリメチルアンモニウムクロリドの存在下である。上述のアルキル化剤はまた第三アミノ基Zをアンモニオ基へ転化するのに有効である。全く同じ方法で、カルバモイル基ZをN-アシルカルバモイル基、モノ-もしくはジ-低級アルキルカルバモイル基、低級アルキレンカルバモイル基または(アザ-、オキサ-もしくはチア)-低級アルキレンカルバモイル基へ転化することができ、モノ-低級アルキルカルバモイル基をジ-低級アルキルカルバモイル基へ転化することができるが、強塩基縮合剤たとえばアルカリ金属アミドまたはアルコラートたとえばアミド化ナトリウムまたはナトリウムメトキシドが必要かもしれない。

式I中のZがたとえばフェニルアミノ基またはヘテロサイクリルアミノ基を含む第一、第二または第三アミノ基であり、Bがアルキレン基である式Iの化合物は、式I中のZが上述したヒドロキシ基の反応性エステルでありBがアルキレン基である化合物をアンモニア、第一、第二または第三アミンたとえば適当なアニリンまたはアミノ-ヘテロサイクリル化合物と反応させることにより得られる。Bが直接結合の場合には、式中Zがたとえばフェニルアミノ基またはヘテロサイクリルアミノ基である化合物は、たとえばZがハロゲン原子特に臭素もしくはヨウ素原子または水素原子である式Iの相当する化合物を、適当なアミノ置換ベンゼンまたはヘテロサイクリル化合物それぞれで、有利には触媒の存在下に反応させることにより得られる。Zがハロゲン原子の場合には、たとえば銅触媒たとえば銅粉またはハロゲン化銅(II)が有用である〔オーガニックシンセシスコール(Drg. Synth. Coll.) Vol 1, 544(1941)〕。Zがヒドロキシ基の場合には、好ましい触媒は塩

化カルシウム、スルファニル酸、ヨードまたは塩化亜鉛である。

式I中のBが直接結合でありZが2-フェニルヒドラジノ基を表わす化合物は、たとえばチオウレア-S-ジオキシド(“ホルムアミジン硫酸”)で相当する2-フェニルアゾ化合物から還元することにより得られる。フェニルアゾ化合物自体は、たとえば式I中のBが直接結合でありZがアミノ基である化合物の場合により置換されたニトロンベンゼンと反応させることにより調製される。

式I中のZが塩素原子または臭素原子であり、Bが好ましくは直接結合であるが場合によりアルキレン基またはアルケニレン基でもよい式Iで表わされる化合物は、たとえば、フンスジーカー分解型反応により、式I中のZがカルボキシ基である他の化合物から得られうる〔ケミカルレビュー(Chem. Rev.) 56, 219(1956); オルガニックリアクションズ(Org. React.) 9, 332(1957)〕。これらの場合、最初にカルボキシ化合物を塩好ましくは重金属塩たとえば

銀塩へ転化し、次いでハロゲン元素好ましくは臭素原子と反応させて所望のハロゲン化合物とする。式1中のZがカルボキシ基である化合物は、また、ヨウ素と四酢酸鉛ならびに光線照射により式1中のZがヨウ素である化合物へ転化される。

式1中のZが弗素原子でありBが直接結合である化合物は、たとえば、式1中のZがアミノ基でありBが直接結合である他の化合物から、最初にこのアミノ化合物をジアゾ化して四弗化ホウ素酸ジアゾニウムとし、次いでこの塩をたとえばピロリシスによりまたは少量の銅粉の存在下に分解して相当する弗素化合物とすることにより得られる〔バルツ-シーマン反応〕。

式1中のZが塩素、臭素またはヨウ素原子でありBが直接結合である化合物は、サンドマイヤー反応により、式1中のZがアミノ基でありBが直接結合である他の化合物から製造されうる。後者の化合物をジアゾ化し、場合により触媒として銅粉または銅(II)塩の存在下に、塩素、臭素またはヨウ素陰イオンと反応させると式1中のZがそれぞ

物へ転化される。

式1中のZがヒドロキシカルバモイル基(ヒドロキサム酸)である化合物は、式1中のZがカルボキシ基またはその反応性機能誘導体基である化合物を、ヒドロキシルアミンまたはその酸付加塩、有利にはヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて、好ましくは塩基性剤たとえば水酸化ナトリウムの存在下に縮合することにより、調製されうる。この縮合は、たとえばバートンら(Barton et al.)によりコンプリヘンシブオーガニックケミストリイ(Comprehensive Organic Chemistry), Vol 2, pp 1037-1038(1979)に記載されているような、それ自体公知の方法にしたがって行なわれる。

式1中のZが5-テトラゾリル基である化合物は、たとえば式1中のZが好ましくはシアノ基である化合物を、ヒドラゾ酸またはヒドラゾ酸発生源として働く化合物たとえばヒドラゾ酸の金属塩もしくはアンモニウム塩、好ましくはアジ化ナトリウムのようなアジ化アルカリ金属もしくはアジ

れ塩素、臭素またはヨウ素でありBが直接結合である化合物が得られる。

式1中のZが $SP^3$ 炭素原子と結合するハロゲン原子であり、nが1であり、Bがアルキレン基またはアルケニレン基である化合物は、たとえば、式1中のZがヒドロキシ基である相当する化合物を、良く知られているハロゲン化法、たとえばハロゲン化水素酸特に臭化水素酸もしくはヨウ化水素酸、塩化もしくは臭素化チオニル、三ハロゲン化リンまたは五ハロゲン化リン等を用いて転化することにより得られうる。式1中のZが弗素原子である化合物は同様に、たとえば相当するヒドロキシ化合物をたとえば塩化p-トルエンスルホンで処理し次いで弗化カリウムで処理することにより得られる。

式1中のZがたとえばアリール-低級アルコキシ基たとえばベンジルオキシ基または低級アルコキシ基である化合物は、たとえば当業界で公知の方法により、それぞれ水素添加分解または加水分解することにより、Zがヒドロキシ基である化合

化アンモニウムを用いて縮合することにより調製されうる。この縮合は、たとえばバートンらによりコンプリヘンシブオーガニックケミストリイ、Vol. 4, pp. 407-409(1979)に記載されたようなそれ自体公知の方法により、好ましくは酸、たとえば塩酸または塩化アンモニウムの存在下に行なわれる。

前記テトラゾールは、たとえば式1中のZがシアノ基またはカルバモイル基である化合物を最初にハロ-または低級アルコキシイミノ基へ転化し、たとえばアルカリ金属アジドまたはアンモニウムアジドで縮合することによっても調製されうる。

式1中のZが低級アルキル基で置換された4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基または4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基を炭わす化合物は、式1中のZがカルボキシ基またはその反応性機能誘導体基である化合物を、場合により低級アルキルでモノ-もしくはジ-(ビシナルもしくはジェム)-C-置換された2-ヒドロキシエチルアミンまたは場合により低級アルキル基でモノ-もし

くはジ-（ビシナルまたはジエム）-C-置換されたアジリジン、たとえば2-アミノエタノール、2-メチル-2-アミノプロパノールまたは2,2-ジメチルアジリジンと縮合させることにより調製せらる。この縮合は、ジャーナルオブオーガニックケミストリ（J. Org. Chem.）39, 2787（1974）に記載されているようなそれ自体公知の方法にしたがって行なわれる。この縮合は自然発生するかまたは縮合剤たとえば二置換カルボジイミドたとえばジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に、たとえばZがカルボキシ基の場合、生ずる。

式I中のZがハロゲン原子でありBがアルキレン基である化合物を、たとえば常法によりシアン化金属たとえばシアン化カリウムと反応させると式I中のZがシアノ基である化合物が得られる。これらは次に、当業界で公知の方法により式I中のZがカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはカルバモイル基である化合物へ転化される。

- 低級アルキルマロネートたとえばマロン酸ジエチルを用いて、塩基たとえば炭酸カリウムまたはナトリウムエトキシドの存在下に処理することにより行なり。得られた置換ジ-低級アルキルマロネートを、有利には水性塩基たとえば希水酸化ナトリウムで加水分解して相当するマロン酸を得、これを一般的条件下、たとえばキシレン溶液中で加熱することにより脱カルボキシル化すると、所望の式Iで表わされる化合物が得られる。ジ-低級アルキルマロネートを低級アルキルシアノアセテートで置換すると式I中のZがシアノ基である相当する化合物が得られる。

Bが末端に二重結合を有するアルケニレン基でありZがたとえば低級アルコキシカルボニル基である本発明化合物は、また、式I中のBがアルキレン基でありZがハロゲン原子である化合物からも調製される。たとえば、前記中間体を、最初に $\alpha$ -（アリアル-またはアルキル）チオ酢酸の低級アルキルエステルたとえば $\alpha$ -（フェニルチオ-酢酸エチルを用い、強塩基たとえば水素化ナト

したがって、式I中のZがシアノ基である化合物を式I中のZがカルボキシ基を表わす化合物へ転化するには、たとえば無機酸たとえばハロゲン化水素酸または硫酸の水溶液を用いた加水分解、またはアルカリ金属水酸化物たとえば水酸化カリウムを用いた加水分解により行なり。

前記ニトリルを式I中のZが低級アルコキシカルボニル基である化合物へ転化するには、最初に強酸たとえば塩酸の存在下に低級アルカノールたとえば無水エタノールで処理し続いて水で注意深く加水分解することにより行なり。

さらに、前記ニトリルを式I中のZがカルバモイル基である化合物へ転化するには、たとえばアルカリ金属水酸化物たとえば希水酸化ナトリウムと過酸化水素で、好ましくは室温にて処理することにより行なり。

さらに、式I中のZがハロゲン原子でありBがアルキレン基である化合物を式I中のZがカルボキシ基であり前記アルキレン鎖がメチレン基1個で延長される化合物へ転化するには、最初に、ジ

リウムの存在下に処理する。続いて、得られた $\alpha$ -アリアルチオまたは $\alpha$ -アルキルチオ置換エステルを過ヨウ素酸ナトリウムで酸化して $\alpha$ -アリアルスルフィニルまたは $\alpha$ -アルキルスルフィニルエステルとし、次にたとえばキシレン中で還流する等の加熱排除を行なうと、式I中のBが末端二重結合を有するアルケニレン基を表わしZがたとえば低級アルコキシカルボニル基を表わし、前記アルケニレン鎖が前のアルキレン鎖と比較して炭素原子1個延長されている式Iで表わされる化合物が得られる。同じ変換が、たとえばジャーナルオブアメリカンケミカルソサイエティ（J. Am. Chem. Soc.）95, 6137（1973）に記載されているように $\alpha$ -（フェニルセレノ）酢酸エチルを用いても行なわれる。同様に、式I中のZがハロゲン原子でありBがアルキレン基である化合物を、最初に、トリエチルアミンと四弗化ホウ素酸銀の存在下にジメチルスルホキシドを用いて、または三酸化クロムと塩化メチレン中のピリジンを用いて相当するカルボキシアリデヒド

へ転化する。続いて、たとえばトリメチルホスホノアセテートまたは(トリフェニルホスホアニレン)-酢酸エチルでウィッチヒ縮合しても前記 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルを得る。

一般に、その変形を含むウィッチヒ反応は、式1中のZがホルミル基またはアシル基である化合物をBがアルケニレン基である式1の別の化合物へ転化するのに用いることができる。ホルミルまたはアシル化合物は、たとえばトリフェニルホスホアニレン基またはジ-低級アルキルホスホノ基を含む化合物と反応する。

Bが末端二重結合を有するアルケニレン基である式1で表わされる化合物、たとえば $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルは、また、たとえば、ジャーナルオブアメリカンケミカルソサイエティ 95, 6137 (1973)に記載された方法にしたがって強塩基の存在下に塩化フェニルセレンで処理することにより、相当する $\alpha$ 、 $\beta$ -飽和化合物(Bが相当するアルケニレン基である)から調製されうる。

式1中のZがエステル化カルボキシ基特に低級

式1中のZが機能的に変性されたカルボキシ基たとえばアルコキシカルボニル基；シアノ基；非置換、-置換または二-(低級アルキル)-置換カルバモイル基または場合により低級アルキル基で置換されてもよい4, 5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基である式1で表わされる化合物を、Zがカルボキシ基である式1の化合物へ転化するには、無機酸たとえばハロゲン化水素酸もしくは硫酸または水性アルカリ好ましくはアルカリ金属水酸化物たとえば水酸化リチウムもしくはナトリウムで加水分解するのが有利である。

式1中のZがカルボキシ基またはアルコキシカルボニル基である式1の化合物を単独または複合難金属水素化物たとえば水素化アルミニウムリチウム、アランまたはジボランで還元して式1中のZがヒドロキシ基であり基Bが $\text{CH}_2$ 基1個で延長された化合物にしてもよい。前記アルコールは、また、たとえば式1中のZがハロゲン原子でありBがアルケニレン基である化合物を、たとえばアルカリ金属水酸化物たとえば水酸化リチウムまたは

アルコキシカルボニル基である化合物は、アンモニア、モノ-またはジ-低級アルキルアミンたとえばメチルアミンまたはジメチルアミンでアミド化して、式1中のZが非置換のモノ-またはジ-低級アルキル-置換カルバモイル基を有する化合物を得ることもできる。

以下余白

ナトリウムで処理することによっても得られうる。

前記アルコールは、次に、通常の酸化剤、有利には室温にてジメチルホルムアミド中のジクロム酸ピリジンをを用いることにより、式1中のZがカルボキシ基であり基Bが $\text{CH}_2$ 基1個短かくした式1で表わされる化合物へ転換される。

カルボキシ基を、たとえば強酸たとえば硫酸の存在下アルコールたとえばエタノールを用いて、またはジアゾ低級アルカンたとえばジアゾメタンを用いてエステル化すると、相当するエステルたとえば式1中のZが(低級)アルコキシカルボニル基である化合物を得ることができる。

さらに、カルボキシ基は、その反応中間体たとえば酸ハライドたとえば塩化物、または混合無水物、たとえば低級アルキルハロ炭酸塩たとえばクロロギ酸エチルから誘導されるものを、アンモニア、モノ-またはジ-低級アルキルアミンとともに、好ましくは塩基性触媒たとえばピリジンの存在下に処理することを経て、式1中のZが非置換、モノ-またはジ-低級アルキル-置換カルバ



モイル基を表わす化合物へ転化せらる。

さらに、式Ⅰ中のBがアルケニレン基を表わす化合物を、有利には穏やかな条件下でたとえば大気圧下にパラジウム触媒を用いて接触水素添加することにより、式Ⅰ中のBがアルキレン基を表わす化合物へ転化することができる。

カルボキシアルデヒド、すなわち式Ⅰ中のZがホルミル基を表わす化合物は、式Ⅰ中のZがヒドロキシ基またはハロゲン原子を表わし、Bが最終生成物と比較してメチレン基1個延長されている化合物を、たとえばジメチルスルホキシドと触媒、たとえばトリエチルアミンと四弗化ホウ酸銀の混合物、または三酸化クロムとピリジン、または当業界で公知の酸化剤で酸化することにより調製せらる。前記カルボキシアルデヒドは、相当するアセタール、すなわち、式Ⅰ中のZがジ-低級アルコキシメチル基またはアルケンジオキシメチル基たとえばジメチルアセタールを表わす化合物へ、アルコールたとえばメタノールで酸-触媒化縮合により転化される。

グネシウムまたはメチルリチウムと一般的条件下で縮合させることにより調製される。

式Ⅰ中のZがホルミル基、ジ-低級アルコキシメチル基またはアルケンジオキシメチル基（アセタールの形で保護されたホルミル基）たとえばジメチルアセタールを表わす化合物を、たとえば硝酸銀、シクロム酸ピリジンまたはオゾンで酸化すると、式Ⅰ中のZがカルボキシ基を表わす相当する化合物となる。

式Ⅰ中のZがハロゲン原子を表わす化合物は、当業界で良く知られた条件下で、相当する有機金属中間体たとえば銅、リチウムまたはマグネシウム誘導体へ転化せらる。

得られるオルガノマグネシウム（グリニヤール）試薬と二酸化炭素との縮合により式Ⅰ中のZがカルボキシ基である化合物が得られる。前記グリニヤール試薬とたとえば低級アルキルハロアセテートたとえばプロモ酢酸エチルとを縮合し続いて加水分解すると、式Ⅰ中のZがカルボキシ基を表わしBがCH<sub>2</sub>基1個で延長された化合物が得られる。

式Ⅰ中のZがカルボキシ基を表わす化合物は、式Ⅰ中のZがカルボキシ基を表わし鎖が炭素原子1個延長された化合物へ、よく知られたアルント-フィッシュテルト反応により転化される。さらに好ましくは、出発カルボン酸の反応性遊離誘導体たとえば酸塩化物をたとえばジエチルエーテル中のシアノメタンで処理すると式Ⅰ中のZがシアノアセチル基を表わす化合物を得る。たとえば酸化銀で再転移すると式中の鎖が炭素原子1個で延長された前記カルボン酸が得られる。

さらに、式Ⅰ中のZがアセチル基を表わす化合物を、たとえば最初に次亜臭素酸ナトリウムで処理することにより式Ⅰ中のZがトリハロアセチル基たとえばトリプロモアセチル基である化合物へ転化し続いて水性塩基たとえば水酸化ナトリウムで開裂することにより、式Ⅰ中のZがカルボキシ基を表わす相当する化合物へ酸化的開裂せらる。

式Ⅰ中のZがアセチル基を表わす式Ⅰの化合物は、たとえば式Ⅰ中のZがシアノ基である化合物を有機金属メタン誘導体たとえば臭素化メチルマ

前記グリニヤール試薬をハロゲン化銅たとえば塩化銅の存在下に $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和酸たとえばアクリル酸と縮合させると、式Ⅰ中のZがカルボキシ基を表わし基Bがたとえば末端1,2-エチレン基で延長された式Ⅰで表わされる化合物が得られる。

式Ⅰ中のYがスルフィニル基である化合物は、それ自体公知の方法により式ⅠのYが硫黄原子である相当する化合物を酸化することにより製造される。スルフィニル基への酸化は、無機過酸たとえば過ヨウ素酸または過硫酸；有機過酸たとえば過炭酸または過スルホン酸、たとえば過ギ酸、過酢酸またはトリフルオロ過酢酸、m-クロロ過安息香酸またはp-トルエン過スルホン酸；過酸化水素と酸の混合物たとえば過酸化水素と酢酸の混合物により行なわれる。

酸化は、しばしば適当な触媒の存在下、たとえば場合により置換されてもよいカルボン酸たとえば酢酸もしくはトリフルオロ酢酸、または遷移金属の酸化物たとえば補助族Ⅶの元素たとえば酸化



または得られる塩は、たとえばより強い塩基たとえば金属もしくはアンモニウム水酸化物または塩基性塩たとえばアルカリ金属水酸化物もしくは炭酸塩、または陽イオン交換剤を用いて相当する遊離塩基へ転化せらる。他方、酸性基たとえばカルボキシ基またはフェノール性ヒドロキシ基を含む式Iで表わされる化合物を塩へ転化するには、それ自体公知の方法で、たとえば塩基たとえばアルカリ金属水酸化物もしくはアルコキシド、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩たとえば炭酸水素ナトリウム、アンモニアまたは適当な有機アミンで処理することにより行なわれる。遊離化合物は、このような塩を酸で処理することにより得らる。遊離化合物とその塩の形の化合物との密接な関係の点から、化合物がこの内容に関係する場合にはいつでも相当する塩も同様に含まれ、このような化合物が状況下で可能であるかまたは適当である。

基  $R_1$  および  $R_2$  が異なった意味を有する場合に、式Iで表わされる化合物は少なくとも1個の

をたとえば分別結晶によりジアステレオマー塩へ分離してこれから光学活性カルボン酸対掌体を酸性化により遊離する方法である。塩基性ラセミ生成物は、同様にして、たとえばそのジアステレオマー塩を光学活性酸で分離し、光学活性塩基化合物を一般的塩基で処理して遊離することにより光学的对掌体へ分割せらる。本発明のラセミ生成物は、したがって、たとえばd-もしくはL-（酒石酸塩、マンデル酸塩、樟脳スルホン酸塩）またはd-もしくはL-（d-メチルベンジルアミン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、エフェドリン、デヒドロアピエチルアミン、プルシンもしくはストリキニーネ）塩を分別結晶する等によりこれらの光学对掌体へ分割することができる。2つの对掌体のうちより活性な方を単離するのが有利である。

上述の反応は、一般的方法にしたがって、希釈剤好ましくは反応物に対し不活性でありその溶媒である希釈剤、触媒、縮合剤または前記他の試料それぞれの存在または不存在下、および/また

不整炭素原子を含む。この場合これらはR-またはS-鏡像体ならびにこれらの鏡像体混合物たとえばラセメートとして見い出される。本発明は、これらすべての型、またこれらの別の異性体、および少なくとも2つの異性体の混合物たとえばジアステレオマー混合物もしくは鏡像体混合物を含むものであり、これは1個以上の別の不整中心が分子内に存在する場合には可能になる。

得られたジアステレオマー混合物、ラセメートまたは幾可異性体混合物は、公知方法で、たとえばクロマトグラフィおよび/または分別結晶法により構成成分の物理化学的差異に基づいて、単一のジアステレオマー、ラセメートまたは幾可異性体へ分割せらる。

得られた鏡像体混合物たとえばラセメートは、公知方法により、光学異性体（対掌体）へ分割せらる。公知方法としては、光学活性溶媒からの再結晶または微生物の利用、またはたとえば酸性最終生成物を光学活性塩基と反応させてラセミ酸を有する塩を形成し、このようにして得られた塩

は不活性雰囲気下、低温、室温もしくは高温たとえば $-20^{\circ}\sim+200^{\circ}\text{C}$ の温度範囲、好ましくは使用される溶媒の沸点にて、そして大気圧もしくは過大気圧にて行なわれる。好ましい溶媒、触媒および反応条件は後述の実施例に記載されている。

これらの塩を含む化合物は、また、その水和物の形でも得ることができ、またはそれらの結晶化に用いられる他の溶媒を含むこともできる。

本発明は本発明方法のあらゆる変法をも含むものであり、このうちには、そのいかなる段階でも得らる中間体生成物を出発物質として使用し残りの段階を実施したり、または方法をいかなる段階でも停止したりすること、または出発物質を反応条件下で形成すること、または反応成分を塩の形もしくは光学的に純粋な対掌体の形で使用することが含まれる。主にこれら出発物質は前記反応で使用されるべきであり、これは、特に有用であるとして上述したこれら化合物の形成を導びく。本発明はまた新規出発物質およびその製法に関するものである。

本発明による医薬製剤は、有効成分として少なくとも1つの式Iで表わされる化合物またはその医薬として許容されうる塩を単独または通常のキャリアーもしくは助剤とともに含む。これらは、たとえば腸管投与たとえば経口もしくは直腸、非腸管外投与たとえば皮下、筋肉内もしくは静脈内投与または吸入法により投与される。体重約70kgの哺乳動物に対する一日の投与量は、疾患の種類、個体の状態、年齢および投与形態にもよるが、好ましくは10mg〜10g、特に好ましくは50mg〜3gである。

新規医薬製剤は、好ましくは有効成分約0.1〜99%、特に好ましくは約10〜約90%を含む。本発明の医薬製剤は、たとえば単位投与形態たとえば錠剤、糖衣錠、カプセル剤もしくは坐剤またはエロゾルもしくはスプレーの形のもの、ならびにアンプルのものである。

本発明医薬製剤は、それ自体公知の方法により、たとえば通常の混合、造粒、糖衣形成、溶解または凍結乾燥工程により製造される。すなわち、

マグネシウムもしくはカルシウム、および/またはポリエチレングリコールである。糖衣錠コアは、胃液に耐性のあるような適当なコーティングを有していてもよく、これらは、とりわけ、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/もしくは二酸化チタンを含んでもよい濃縮砂糖、溶液、または適当な有機溶媒または溶媒混液中のラッカー溶液、または、胃液に耐性のコーティングを作るために、適当なセルロース製剤たとえばフタル酸アセチルセルロースもしくはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶液である。用途を同定するためまたは有効成分の異なった投与量を示唆するために、錠剤または糖衣錠コーティングへ着色剤または顔料を加えてもよい。

さらに、経口投与可能な医薬製剤は、セラチンからなる乾燥充てんカプセル剤、ならびにセラチン可塑剤たとえばグリセリンまたはソルビトールからなる軟シールカプセル剤である。乾燥-充てんカプセル剤は、粒状の有効成分をたとえば充て

経口用の医薬製剤は、有効成分を固形キャリアーと一緒にし、所望により得られた混合物を造粒化し、混合物または粒剤を、所望によりまたは必要に応じて適当な助剤を加えた後に処理して、錠剤または糖衣錠コアとすることにより得られる。

適当な担体は、特に充てん剤たとえば糖、たとえばラクトース、サッカロース、マンニトールもしくはソルビトール、セルロース製剤および/またはリン酸カルシウムたとえばリン酸三カルシウムもしくはリン酸水素カルシウム、ならびにバインダーたとえばトウモロコシ、コムギ、コメを用いたでん粉ペーストもしくはジャガイモデンプン、セラチン、トラガント、メチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン、および/または、所望により崩壊剤たとえば前述のでん粉、ならびにカルボキシメチルでん粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸もしくはその塩たとえばアルギン酸ナトリウムである。助剤は、特に流れ調整剤および滑剤たとえばシリカ、タルク、ステアリン酸もしくはその塩たとえばステアリン酸

ん剤たとえばラクトース、バインダーたとえばでん粉、および/または滑剤たとえばタルクもしくはステアリン酸マグネシウム、および場合により安定剤と混合して含んでもよい。軟カプセル剤において、有効成分は適当な液体たとえば脂肪油、パラフィン油または液状ポリエチレングリコールに溶解または懸濁させてもよく、これへ安定剤を加えてもよい。

経腸投与可能な製剤として、たとえば有効成分と坐薬基剤とからなる坐剤が考慮される。坐薬基剤としては、たとえば天然もしくは合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコールまたは高級アルコールが適当である。有効成分と基剤材料とを組合わせて含むセラチン経腸カプセルを使用することもできる；基剤材料としては、たとえば液状トリグリセリド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン炭化水素である。

非経腸投与に適するものは、特に、水溶性形たとえば水溶性塩の有効成分水溶液、ならびに相当する油状注射懸濁液のような有効成分の懸濁液で

あり、適当な親水性溶媒または賦形剤たとえば脂肪油たとえばセサミ油、または合成脂肪酸エステルたとえばオレイン酸エチル、もしくはトリグリセリド、または増粘性物質たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび／もしくはデキストランおよび場合により安定剤が使用される。

吸入のために、有効成分は、揮発性賦形剤とともに、クリーム、ローション、ペーストもしくは軟膏または微粉砕乾燥粉末状で存在してもよいし、または鼻孔スプレー、アトマイザー、吸入器による吸入のために溶液状で存在してもよい。

鼻、頬または肺を通しての投与により呼吸器管の処置をする吸入製剤は、たとえば薬理学的有効成分を粉末状または溶液もしくは懸濁液の滴状に分散せしめるエロゾルまたはスプレーである。粉末分散性を有する製剤は、一般に、有効成分とは別に、室温以下の沸点を有する液状推進ガス、および所望により担体たとえば液状もしくは固形の、非-イオンもしくは陰イオン表面活性剤およ

びゼラチン6gのアルコール性溶液から粒状物を作り、乾燥後、コロイド状シリカ10g、タルク40g、ジャガイモでん粉60gおよびステアリン酸マグネシウム5gとともに混合し、プレスして糖衣錠コア10,000個を作る。次いで、結晶状ショ糖53.35g、シェラック20g、アラビアゴム75g、タルク250g、コロイド状シリカ20gおよび着色剤1.5gからなる濃縮シロップで被覆し、乾燥する。得られた糖衣錠は各々150mgの重量であり、各々有効成分10mgを有する。

c) 蒸留水5000mlに有効成分5.0gが溶解した滅菌溶液をアンプル5mlへ入れると、このアンプルは溶液5ml中に有効成分5mgを含む。

d) 有効成分25gと微粉砕坐薬基剤(たとえばココアバター)1975gを十分に混合し次いで溶融する。攪拌して均一に保たれた溶融物から注型により2gの坐剤1000個が作られる。これは各々有効成分25mgを有する。

e) たとえば塩のような水溶性形の有効成分20000mgを、2N水酸化ナトリウム溶液等モル

び／または固形希釈剤を有する。薬理学的有効成分が溶液中にある製剤は、さらに適当な推進薬、ならびに必要な場合は、別の溶媒および／または安定剤を含む。推進ガスの代わりに、圧縮空気を使用することもでき、これは必要により適当な圧縮および放出装置を用いて作られる。

次の例a)~f)により幾つかの代表的投与形態の製造を示すが、いずれにしてもこれらの投与形態の実施態様のみを示すものではない。

a) 有効成分250gをラクトース550gとジャガイモでん粉292gと混合し、この混合物をゼラチン8gのアルコール性溶液で湿めらせ、篩を通して造粒する。乾燥後、タルク60g、ステアリン酸マグネシウム10gおよびコロイド状シリカ20gを加え、混合物をプレスして、各々の重量119mgで有効成分25mgを有する錠剤10,000個を作る。これは、所望により、投与量のより細かい調節のための分割ノッチを有してよい。

b) 有効成分100g、ラクトース379gお

よを加えた新しい蒸留水に溶かす。次いで、安定剤たとえばエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩10mgと保存剤たとえば塩化ベンザルコニウム10mgを加える。すべての成分を完全に溶解した後、得られた溶液を100mlとし、小さいビンに入れ、これらをガスが漏れないようにシールする。

f) 有効成分25gと微粉砕ラクトース25gを均一に混合する。次いで得られた粉末を篩別し、50mgずつゼラチンカプセル1000個に充てんする。

次の例により本発明を説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。温度は摂氏度である。特に記載がない限り、蒸発はすべて減圧下、好ましくは約0.1~130ミリバールの間で行なわれる。

#### 〔実施例〕

例1:

乾燥ピリジン150ml中に4-クロロ-3-ホルミル-フラブ-3-エン40.57gが溶解した

攪拌溶液へ、チオグリコール酸エテル 2.1.6 g を加える。続いて、反応温度を 10℃以下に保ちながらトリエテルアミン 2.1.2 g を滴加する。室温で 2 時間攪拌し、0～5℃まで冷却後、35 多水酸化カリウム水溶液 30 ml を滴加する。30 分後、水 1.5 l で希釈することによりエテルエステルが沈でんし、この懸濁液を 3℃で 90 分攪拌する。沈でん物をろ過し、水で洗い、ヘキサン中で結晶化する。純粋な (4H-4-フェニル-チエノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン) - 2 - カルボン酸エテルが黄色結晶として得られる; m.p. 107-108℃。

## 例 2 :

4 - クロロ - 3 - ホルミル - 6 - メチル - チオフラブ - 3 - エン 1.5 g、チオグリコール酸エテル 7.3 ml およびピリジン 6.6 ml を含む溶液を 7℃で攪拌し、1.0.8 ml トリエテルアミンを一回加える。50℃で 2 時間攪拌後、溶液を 3℃まで冷却し、50 多水酸化カリウム水溶液 1.1 ml を滴加する。15 分後に水 550 ml を一回加え、氷浴中で

成することにより調製される。

## 例 4 :

例 1 のようにして、ただし 4 - クロロ - 2, 2 - ジメチル - 6 - フルオロ - 3 - ホルミル - クロム - 3 - エン (m.p. 66-69°) 4.5.9 g から出発すると、純粋な (4H-4, 4 - ジメチル - 8 - フルオロ - チエノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン) - 2 - カルボン酸エテルが得られる; m.p. 121-122℃。出発物質は、相当する 4 - クロマノン (m.p. 32-37°) をクロロホルミル化し、次いでシンセシス (Synthesis) 1978, 886 に記載の方法にしたがって合成することにより調製される。

## 例 5 :

例 1 のようにして、ただし 4 - クロロ - 3 - ホルミル - 8 - メトキシ - チオクロム - 3 - エン (m.p. 99.5-100.5°) 3.6.1 g から出発すると、純粋な (4H-6 - メトキシ - チエノ - [3, 2-c] [1] ベンゾチオピラン) - 2 - カルボン酸エテルが得られる; m.p. 66℃。出発物質は、

2 時間攪拌を続ける。沈でん物を塩化メチレンに溶かし、この有機層を水で pH 7 まで洗い、乾燥し、蒸発する。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより、溶出液として n - ヘキサンと塩化メチレンの混液を用いて精製する。最も良いフラクションをエタノールと水の混液から結晶化する。精製 (4H-8 - メチル - 4 - フェニル - チエノ [3, 2-c] [1] ベンゾチオピラン) - 2 - カルボン酸エテルが得られる; m.p. 108-110℃。

## 例 3 :

例 1 のようにして、ただし 4 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ホルミル - クロム - 3 - エン (m.p. 86°) 3.1.9 g から出発すると、精製 (4H-8 - フルオロチエノ - [3, 2-c] [1] ベンゾピラン) - 2 - カルボン酸エテルが得られる; m.p. 108℃。出発物質は、相当する 4 - クロマノン (m.p. 114-116°) をクロロホルミル化し、次いでこれをジャックス (JACS) 76, 5065 (1954) に記載された方法により合

相当する 4 - チオクロマノン (m.p. 106-108℃) をクロロホルミル化し、次いでジャックス 76, 5065 (1954) に記載の方法により合成される。

## 例 6 :

例 1 のようにして、ただし 4 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ホルミル - 1, 2 - ジヒドロナフタレン (m.p. 53-54°) 3.1.6 g から出発すると、純粋な (4, 5 - ジヒドロ - 8 - フルオロ - ナフト [1, 2-b] チオフェノン) - 2 - カルボン酸エテルが得られる; m.p. 78-79℃。出発物質は、相当する 1 - テトラロン (m.p. 63.5-65°) を、ジャックス 89, 386 (1967) に記載のようしてクロロホルミル化することにより調製される。

## 例 7 :

例 1 のようにして、ただし 3 - クロロ - 4 - ホルミル - 1, 2 - ジヒドロナフタレン 2.8.8 g から出発する。水 1.5 l で希釈してもエテルエステルは沈でんせず、ジエテルエーテルとの混液から

抽出する。乾燥し溶媒蒸発後に純粋な(4,5-ジヒドロナフト[2,1-b]チオフェン)-2-カルボン酸エチルが油状物として得られる。

例8:

(4H-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン)-2-カルボン酸エチル 33.6gと水酸化カリウム20gがエタノール1ℓに溶解した溶液を1時間還流する。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を水600mlに溶かす。溶液を5%塩酸水溶液235mlで酸性化する。発泡した状態で物をろ過し、水で洗い、そして乾燥する。この固形物を98%エタノールで結晶化すると純粋な4H-4-フェニル-チエノ-[3,2-c][1]ベンゾピラン-2-カルボン酸が得られる; m.p. 258-260℃。

カルボン酸のナトリウム塩を、熱水(90-100℃)中の酸の撈拌懸濁液を1当量水酸化ナトリウム水溶液で処理することにより調製される。クロロホルムで抽出後、透明な水溶液で減圧蒸発する。残渣を減圧下に水酸化カリウムで乾燥する。

195°(分解)

微量分析:

実測値: C 59.82 H 4.07 S 16.81 Na 6.03

計算値( $C_{19}H_{13}NaO_2S_2 \cdot 1.17H_2O$ ):

C 59.76 H 4.09 S 16.58 Na 5.88

例10:

例8のようにして、ただし(4H-8-フルオロ-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン)-2-カルボン酸エチル27.8gから出発すると、純粋な4H-8-フルオロチエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン-2-カルボン酸が得られる; m.p. 260°(分解)。

ナトリウム塩微量分析:

実測値: C 46.74 H 3.34 S 10.37 F 5.95

計算値( $C_{12}H_6O_3SFNa \cdot 2H_2O$ ):

C 46.76 H 3.27 S 10.40 F 6.16

例11:

例8のようにして、ただし(4H-4,4-ジメチル-8-フルオロ-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン)-2-カルボン酸エチル

塩の水分含有量をジメチルスルホキシド中の<sup>1</sup>H-NMR分光分析および微量分析により測定する;

m.p. 215℃(分解)

微量分析:

実測値 C 63.55 H 3.59 S 9.53 Na 6.76

計算値( $C_{18}H_{13}NaO_4S \cdot 0.5H_2O$ )

C 63.71 H 3.56 S 9.44 Na 6.77

例9:

エタノール382ml中に(4H-8-メチル-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾチオピラン)-2-カルボン酸エチル15gと水酸化ナトリウム8.9gが溶解している液を1時間還流し、蒸発する。残渣を水に溶かし、この水層を塩化メチレンで洗う。37%塩酸溶液で酸性化すると生成物が沈み、これは、n-ヘキサンとトルエンの混液から結晶化する。純粋な4H-8-メチル-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾチオピラン-2-カルボン酸が、黄色結晶物として得られる; m.p. 205-209°。ナトリウム塩(例8に記載のよう調製): m.p.

30.6gから出発すると、純粋な4H-4,4-ジメチル-8-フルオロ-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン-2-カルボン酸が得られる; m.p. 234-238℃。

ナトリウム塩微量分析:

実測値: C 53.84 H 3.74 S 10.33 F 6.03

計算値( $C_{14}H_{10}O_3SFNa \cdot 0.73H_2O$ ):

C 53.65 H 3.69 S 10.23 F 6.06

例12:

例8のようにして、ただし(4H-8-フルオロ-4-スピロシクロヘキシル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン)-2-カルボン酸エチル34.6gから出発すると、純粋な4H-8-フルオロ-4-スピロシクロヘキシル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン-2-カルボン酸が得られる; m.p. 234-238℃。

ナトリウム塩微量分析:

実測値: C 56.95 H 4.51 S 9.00 F 5.14

計算値( $C_{17}H_{14}O_3SFNa \cdot 1H_2O$ ):

C 56.98 H 4.50 S 8.95 F 5.30

出発物質は、例1で記載した方法と同様にして、4-クロロ-6-フルオロ-3-ホルミル-2-スビロシクロヘキシル-クロム-3-エン(m.p. 77-80°)をチオグリコール酸エチルと反応させることにより得られる。記載したクロロホルミル化合物は、相当する4-クロマノンから調製され( $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.1 - 2.2$  (10H, m); 2.75 (2H, s); 6.9-7.7 (3H, m))、これは次いでシソセシス1978, 886に記載の方法にしたがって合成される。

例13:

例8のようにしてただし(4H-6-メトキシ-チエノ[3,2-c][1]ベンゾチオピラン)-2-カルボン酸エチル3.06gから出発すると、純粋な4H-6-メトキシ-チエノ[3,2-c][1]ベンゾチオピラン-2-カルボン酸が得られる; m.p. 260°。

ナトリウム塩微量分析:

実測値: C 47.18 H 3.63 S 19.25

以下余白

ナトリウム塩微量分析:

実測値: C 58.50 H 4.02 S 12.04

計算値( $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{SNa} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ ):

C 58.55 H 4.02 S 12.02

以下余白

計算値( $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{S}_2\text{Na} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ ):

C 47.18 H 3.78 S 19.37

例14:

例8のようにして、ただし(4,5-ジヒドロ-8-フルオロ-ナフト[1,2-b]チオフェン)-2-カルボン酸エチル27.6gから出発すると、純粋な4,5-ジヒドロ-8-フルオロ-ナフト[1,2-b]チオフェン-2-カルボン酸が得られる; m.p. 240-242°。

ナトリウム塩微量分析:

実測値: C 54.34 H 3.46 Na 8.13

計算値( $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2\text{SFNa} \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ ):

C 54.50 H 3.45 Na 8.03

例15:

例8のようにして、ただし(4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-b]チオフェン)-2-カルボン酸エチル25.8gから出発すると、純粋な4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-b]チオフェン)-2-カルボン酸が得られる; m.p. 205-208°。

例16:

窒素下に乾燥ジメチルスルホキシド80ml中に4-クロロ-3-ホルミル-チオクロム-3-エン21gが溶解している攪拌液へ、メルカプトコハク酸15gを加える。次いでトリエチルアミン36mlを滴加し、続いて反応混合物を30分間90-100℃に保つ。次いで混合物を水で希釈し、塩酸で酸性化し、ジエチルエーテルで抽出する。次いで有機層を重炭酸ナトリウム水溶液で抽出する。水層を酸性化後、生成物がタールとして沈んでんした。これをクロロホルムに吸収する。溶媒蒸発後、残渣をクロロホルムとシクロヘキサンの混液から再結晶する。純粋な(4H-チエノ[3,2-c][1]ベンゾチオピラン-2-イル)酢酸が得られる; m.p. 106-110℃。

ナトリウム塩微量分析(例8に記載されているように調製)

実測値 C 54.26 H 3.35 S 22.29

計算値( $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{S}_2\text{Na} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ ):

C 54.23 H 3.29 S 22.27



## 例17:

例16のように、ただし4-クロロ-3-ホルミル-1,2-ジヒドロ-ナフタレン19.3gから出発すると、純粋な(4,5-ジヒドロ-ナフト[1,2-b]チオフェン-2-イル)酢酸が得られる; m.p. 103-105°。

ナトリウム塩微量分析(例8に記載のように調製):

実測値 C 62.72 H 4.30 S 11.60

計算値(C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>SN<sub>a</sub>·0.1H<sub>2</sub>O):

C 62.72 H 4.21 S 11.96

## 例18:

例16のように、ただし4-クロロ-3-ホルミル-2-フェニル-クロム-3-エン17gから出発すると、純粋な(4H-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン-2-イル)酢酸が、メタノールと水の混液中で再結晶の後に、得られる。

ナトリウム塩微量分析(例8に記載のように調製):

実測値 C 62.67 H 4.35 S 8.70

計算値(C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>SO<sub>3</sub>Na·1H<sub>2</sub>O):

C 62.97 H 4.17 S 8.84

(1)ベンゾピラン-2-カルボキシアルデヒド17.6g、マロン酸12.5gおよびピリジン24mlの攪拌混液を軽く加熱して透明溶液を得る。続いて、1mlピペリジンを加え、溶液をゆっくり還流加熱する。3時間還流後、溶液を冷却し、水へ注入する。塩酸で酸性化後、粗生成物を濾去し、乾燥し、酢酸エタールから再結晶し、減圧乾燥する。純粋な3-(4H-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン-2-イル)プロペン酸が得られる; m.p. 235°(分解)。

微量分析:

実測値 C 71.88 H 4.28 O 14.46  
S 9.59

計算値(C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>SO<sub>3</sub>):

C 71.84 H 4.22 O 14.35  
S 9.19

アセトン300mlにカルボン酸5gが溶解した液を1当量の1N水酸化ナトリウムで処理することによりナトリウム塩を調製する。溶媒を蒸発し、残渣を水から再結晶する。この塩はやや感光性である。

## 例19:

トリエチルアミン9.8mlを、ピリジン60ml中に4-クロロ-3-ホルミル-2-フェニル-クロム-3-エン13.5gと新しく蒸留したばかりのチオグリコール酸2-エチルヘキシル1.23gが溶解した冷却(10℃)攪拌溶液へ滴加する。室温での攪拌を2時間続ける。続いて混合物を冷却(3-5℃)し、50%水酸化カリウム水溶液10.1mlをゆっくり加える。30分後、混合物を水800mlで希釈し、20℃で2時間攪拌し、ジエチルエーテルで抽出する。エーテル性抽出液を水、2N塩酸溶液、水で洗い、次いで乾燥し蒸発する。残渣をクロロホルムを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製する。純粋な無色油状の(4H-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン)-2-カルボン酸2-エチルヘキシルが得られる; TLC(SiO<sub>2</sub>), CHCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub> 1:1; Rf=0.63。

## 例20:

4H-4-フェニル-チエノ[3,2-c]

## 例21:

ピリジン10mlに4-クロロ-3-ホルミル-フラブ-3-エン4.2gが懸濁している液へ、ピリジン11mlに2,5-ジヒドロキシ-1,4-ジチアン2.6gとトリエチルアミン2.2gが溶解している液を加える。一晚攪拌後、水100mlをゆっくり加え、沈でん物を集め、水洗し、乾燥し、無水エタノールで結晶化する。純粋な4H-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾピラン-2-カルボキシアルデヒドが得られる; m.p. 117-118℃。

## 例22:

例21のようにして、ただし4-クロロ-3-ホルミル-6-メチル-チオフラブ-3-エン4.7gから出発すると、純粋な4H-8-メチル-4-フェニル-チエノ[3,2-c][1]ベンゾチオピラン-2-カルボキシアルデヒドが、n-ヘキサンとアセトンの混液中で再結晶後に黄色結晶として得られる; m.p. 106°。

以下余白

## 例 23 :

ピリジン 250 ml 中に 4H-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボキシアルデヒド 43.8 g が溶解している液を室温で攪拌する。この溶液へ塩酸ヒドロキシルアミン 20.85 g を加える。80℃で1時間攪拌し蒸発後、得られた固形物を塩化メチレンに溶かし、2N塩酸溶液で洗い、次いで水洗、乾燥および蒸発する。残渣をシリカゲルの高圧液体クロマトグラフィにより溶出液としてn-ヘキサンと塩化メチレンの混液を用いて精製する。最も良いフラクションが純粋な 4H-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕-ベンゾピラン-2-カルボキシアルデヒド-(E)-オキシムを提供する；m.p. 164-167℃。

## 例 24 :

例 23 のようにして、ただし例 23 に記載した生成物のほかにフラクションの第二部分を集める。これは純粋な 4H-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボキシアルデ

ヒド-(Z)-オキシムが黄色粉末として得られる；m.p. 153-156℃。

## 例 25 :

無水メタノール 30 ml 中に 4H-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボキシアルデヒド 2.9 g が懸濁している液へ水素化ホウ素ナトリウム 0.79 g を加える。水 10 ml で加水分解後、メタノールを蒸発し、生成物を塩化メチレンで抽出する。残留固形物を酢酸エチルとリグロインの混液で結晶化する。純粋なオフホワイトの 4H-2-ヒドロキシメチル-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが得られる；m.p. 100-101℃。

## 例 26 :

ピリジン 50 ml 中に 4H-2-ヒドロキシメチル-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランと塩化パルミトイル 5.8 g が懸濁している液を室温で4時間攪拌する。濾過後、この濾液へ水 400 ml を加える。裏われた沈で人物を集める。この物質を塩化メチレンに溶かし、この有機層を

〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが橙色結晶として得られる；m.p. 138-140℃。

## 例 28 :

室温にてテトラヒドロフラン 30 ml に水素化アルミニウムリチウム 1.57 g が懸濁した攪拌液へ、テトラヒドロフラン 50 ml に 4H-2-シアノ-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン 7.96 g が溶解した液を滴加する。2時間攪拌後、反応混合物を0℃まで冷却する。水 6.6 ml と15%水酸化ナトリウム溶液 1.6 ml で加水分解し、攪いて濾過する。濾液を減圧下に蒸発し、残渣を塩化メチレンに溶かす。この溶液を1N塩酸溶液 50 ml で酸性化する。沈で人物が生成し、これを濾過し、塩化メチレンで洗い、乾燥し、そして水中で結晶化する。純粋な 4H-2-アミノメチル-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン塩酸塩が得られる；m.p. 224-225℃。

## 例 29 :

(4H-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン)-2-カルボン酸エチル 10 g を

## 例 27 :

無水テトラヒドロフラン 30 ml に五塩化リン 12.5 g が懸濁している液を室温で攪拌する。無水テトラヒドロフラン 100 ml に 4H-4-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボキシアルデヒド-(Z)-オキシム 15.4 g が溶解している液を滴加し、攪拌を1.5時間行なう。反応混合物を100gの砕氷へ注入し、飽和重炭酸ナトリウム液 250 ml で中和する。テトラヒドロフランを蒸発し、水層を塩化メチレンで抽出する。有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥する。固形残渣をエタノール中で結晶化する。4H-2-シアノ-4-フェニルチエノ-

無水メタノール500ml中にナトリウム0.1gが溶解した攪拌液へ加える。アンモニアのゆっくりした流れを、1週間室温にて反応混液を通して吹き込む。メタノール蒸発後、残渣を水に吸収し、ろ過し、pH7になるまで水洗し、乾燥する。純粋な4H-2-カルボキシアミド-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが淡黄色粉末として得られる；m.p. 228-230°。

## 例30：

2-メルカプトアセトアミド20.3gをメタノール180ml中に水酸化ナトリウム9.8gが溶解した塩基性溶液へ溶かす。この溶液を、メタノール350ml中に4-クロロ-3-ホルミル-フラブ-3-エン55gが懸濁した液へゆっくり加える。室温で4時間攪拌後、反応を3℃まで冷却し、沈でん物をろ過し、水洗し、粗生成物をジオキサン中で再結晶する。純粋な4H-2-カルボキシアミノ-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが淡黄色結晶として得られる；m.p. 228-230°。

## 微量分析

実測値 C 65.26 H 3.89 N 16.64  
O 4.88 S 9.37

計算値(C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS)

C 65.05 H 3.64 N 16.86  
O 4.82 S 9.65

## 例32：

無水メタノール20ml中に4H-2-(1H-テトラゾール-1,2,3,4-5-イル)-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランを、窒素下に室温にて攪拌する。無水メタノール20ml中にナトリウム0.32gが溶けている液を滴加する。物質が完全に消えた後、溶媒を蒸発する。残留固形物を水中で結晶化し、純粋な4H-2-(ナトリウム-1H-テトラゾレート-1,2,3,4-5-イル)-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが得られる

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)；δ(ppm)=6.58(1H,s)；  
6.8-7.6(9H,m)；7.06  
(1H,s)；N-H不存在

以下余白

## 例31：

4H-2-シアノ-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン8.68g、アジ化ナトリウム2.15g、塩化アンモニウム1.77gおよびN,N-ジメチルホルムアミド90mlからなる混合物を加熱し80℃で窒素下に20時間攪拌する。反応混合物をろ過し、N,N-ジメチルホルムアミドを蒸発する。残渣を1N水酸化ナトリウム水溶液150mlに溶かし、次いでこれを塩化メチレンで洗う。水層を1N塩酸溶液200mlで酸性化し、生成した沈でん物をろ過し、水洗し、乾燥する。純粋な4H-2-(1H-テトラゾール-1,2,3,4-5-イル)-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが薄茶色の粉末として得られる。TLC(SiO<sub>2</sub>, 塩化メチレン/アセトン/ギ酸18:1:1)、単一スポット、R<sub>f</sub>=0.51-<sup>1</sup>H-NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)；  
δ(ppm)=6.2(1H,s)；6.8-7.6(9H,m)；  
7.04(1H,s)；7.8-8.6(1H,s,NH)。

以下余白

## 例33：

無水エタノール100ml中に(4H-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン)-2-カルボン酸エチル10gが懸濁している液を室温にて窒素下に攪拌する。水素化ヒドラジン10gを加える。混合物を4時間還流後、溶液を冷却する。沈でん物をろ過しエタノールで洗い、乾燥する。純粋な4H-2-ヒドラジノカルボニル-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが得られる；m.p. 238-239°。

## 例34：

ピリジン50mlに4H-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボキシアリデヒド-(E)-オキシム8.29gを溶解した液を、0℃に冷却する。この溶液へ、塩化アセチル4.4gを加え、温度が20℃に上昇するまで攪拌を続ける。反応混合物を減圧下に蒸発させる。残渣を塩化メチレンに溶かし、1%塩酸水溶液で洗い、次いで水洗してpH7にし、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発する。得られた固形物を酢酸エ

テルで結晶化する。純粋な4H-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボキシアルデヒド-(E)-N-アセチルオキシムが黄色結晶物として得られる；m.p. 170-171°。

## 例35：

メタノール40mlにNaOH 1.5gが溶解した液に4-(N-メチルカルボキサミド-メチルチオ)-2-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキシアルデヒド0.2gが懸濁した液を30分間20°で攪拌し、次いで濾過し、水洗し、乾燥する。純粋な粉末状のN-メチル-4H-2-カルボキサミド-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが得られる；m.p. 241-242°。

出発物質は次のようにして調製される：

メタノール80mlにNaOH 3.8gとN-メチルメルカプトアセトアミド8.5mlが溶解した液を、メタノール120mlに4-クロロ-2-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキシアルデヒド20gが溶解した冷却液へゆっくり加える。

ンジル0.48gを用いると、純粋な(4H-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン)-2-カルボン酸4-クロロベンジルが得られる；m.p. 137.5-139°。

## 例38：

塩化チオニル0.5mlを、塩化メチレン20mlに4H-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボン酸1gが懸濁している液へ加える。2時間還流し蒸発後、粗酸塩化物を塩化メチレン20mlに溶かす；この溶液を、アジ化ナトリウム0.3gと塩化テトラブチルアンモニウム4gからなる水溶液5mlとともに、20°で激しく攪拌する。75分後、有機層を水で洗い、乾燥し、1.5mlトリフルオロ酢酸とともに1週間還流し、次いで中和し、水洗し、乾燥して蒸発する。粗生成物をシリカゲル上で濾過することにより精製すると、純粋な4H-4-フェニル-2-トリフルオロアセチルアミノ-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが得られる；m.p. 174-176.5°。

15分間攪拌後、水100mlを加え、反応混合物を蒸発する。塩化メチレンで抽出し、有機層を水で洗い、乾燥し、蒸発すると、粗生成物が得られ、これを調製用HPLC(SiO<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/アセトン9：1)で精製する。純粋な4-(N-メチルカルボキサミド-メチルチオ)-2-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキシアルデヒドが得られる；m.p. 132-134°。

## 例36：

(4H-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン)-2-カルボン酸ナトリウム0.66g、塩化ベンジル0.36mlおよびN,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を70°で20時間攪拌し、次いで濾過し蒸発する。残渣を酢酸エチルとメタノールの混液中で結晶化すると純粋な(4H-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン)-2-カルボン酸ベンジルが淡黄色結晶として得られる；m.p. 138.5-140°。

## 例37：

例36のようにして、ただし塩化4-クロロベ

## 例39：

4,5-ジヒドロ-ナフト〔1,2-b〕チオフェン-2-カルボン酸456mg〔たとえば、DE-A-1,953,809〕を塩化チオニル5mlで処理し、加熱し、2時間攪拌する。過剰の塩化チオニルを蒸発し、粗生成物を乾燥する。酸塩化物を塩化メチレン5mlに溶かし、0°まで冷却する。この溶液へ濃アンモニア溶液5mlをゆっくり加える。2時間攪拌し蒸発後、得られた固体を塩化メチレンに溶かし、水で洗い、乾燥し、蒸発する。残留固形分をジイソプロピルエーテルで洗浄し塩化メチレン中で再結晶することにより精製する。純粋な4,5-ジヒドロ-2-カルボキサミド-ナフト〔1,2-b〕チオフェンが白色粉末として得られる；m.p. 117°-119°。

## 例40：

例39のようにして、ただし4H-4,4-ジメチル-8-フルオロ-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボン酸465mgから出発すると、塩化メチレンからの再結晶後に、

純粋な4H-2-カルボキサミド-4,4-ジメ  
チル-8-フルオロ-チエノ〔3,2-c〕  
〔1〕ベンゾピランが得られる；m.p. 199-  
200°。

例41：

例39と同様にして、ただし4H-8-フルオ  
ロ-4-スピロシクロヘキシル-チエノ〔3,2-  
c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボン酸470  
mgから出発すると、塩化メチレンからの再結晶後  
に、純粋な4H-2-カルボキサミド-8-フル  
オロ-4-スピロシクロヘキシル-チエノ〔3,2-  
c〕〔1〕ベンゾピランが得られる；m.p.  
276-278°。

以下余白

チオフェンが得られる；m.p. 151-153°。

例44：

例42と同様にして、ただし4-クロロ-3-  
ホルミル-チオクロム-3-エン100mgから出  
発すると、1,2-ジメトキシエタンとシクロヘ  
キサン混液中で再結晶後に、純粋な4H-2-カ  
ルボキサミド-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾチ  
オピランが白色結晶として得られる；m.p. 161-  
163°。

例45：

例42と同様にして、ただし4-クロロ-3-  
ホルミル-6-メチル-チオフラブ-3-エン  
100mgから出発すると、1,2-ジメトキシエ  
タンとシクロヘキサンの混液中で再結晶後に、純  
粋な4H-2-カルボキサミド-8-メチル-4-  
フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾチオ  
ピランが白色結晶として得られる；m.p. 208-  
210°。

例46：

例42と同様にして、ただし4-クロロ-3-

例42：

2-メルカプトアセトアミド51.4mgを、メタ  
ノール0.45mlに水酸化ナトリウム24.6mgが溶  
解した塩基性溶液に溶かす。この溶液を、0.5ml  
メタノールに4-クロロ-3-ホルミル-クロム  
-3-エン100mgが懸濁した液へゆっくり加え  
る。室温で16時間攪拌後、反応物を3°まで冷  
却し、次いで水4mlを加え、沈んでん物を濾過し、  
水で洗い、粗生成物を1,2-ジメトキシエタン  
とシクロヘキサンの混液中で再結晶する。純粋な  
白色結晶状の4H-2-カルボキサミド-チエノ  
〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが得られる；m.p.  
166-168°。

例43：

例42と同様にして、ただし4-クロロ-6-  
フルオロ-3-ホルミル-1,2-ジヒドロ-ナ  
フタレン100mgから出発すると、カラムクロマ  
トグラフィ(SiO<sub>2</sub>；n-ヘキサン/アセトン)に  
よる精製後に、純粋な4,5-ジヒドロ-8-フ  
ルオロ-2-カルボキサミド-ナフト〔1,2-b〕

ホルミル-4'-ヒドロキシ-フラブ-3-エン  
100mgから出発すると、メタノールとアセトン  
の混液中で再結晶後に、純粋な4H-2-カルボ  
キサミド-4-(4-ヒドロキシフェニル)チエ  
ノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが薄桃白色結晶  
として得られる；m.p. 228-230°。

例47：

例42と同様にして、ただし4-クロロ-3-  
ホルミル-5-ヒドロキシ-フラブ-3-エン  
100mgから出発すると、メタノールとアセトン  
の混液中で再結晶後に、純粋な4H-2-カルボ  
キサミド-9-ヒドロキシ-4-フェニル-チエ  
ノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが白色結晶とし  
て得られる；m.p. 259-262°。

例48：

例42と同様にして、ただし4-クロロ-3-  
ホルミル-チオフラブ-3-エン100mgから出  
発すると、アセトンと水の混液中で再結晶後に、  
純粋な4H-2-カルボキサミド-4-フェニル  
-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾチオピランが白

色結晶として得られる；m.p. 190-191°。

例49：

例42と同様にして、ただし4-クロロ-3-ホルミル-8-メトキシ-チオクロム-3-エン100mgから出発すると、1,2-ジメトキシエタンとシクロヘキサンの混液中で再結晶後に、純粋な4H-2-カルボキサミド-6-メトキシ-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾチオピランが淡黄色結晶として得られる；m.p. 205-209°。

例50：

例42と同様にして、ただし4-クロロ-6-フルオロ-3-ホルミル-クロム-3-エン100mgから出発すると、1,2-ジメトキシエタン中で再結晶後に白色結晶として純粋な4H-2-カルボキサミド-8-フルオロ-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピランが白色結晶として得られる；m.p. 180-182°。

例51：

例42と同様にして、ただし4-クロロ-3-ホルミル-1-メチル-1,2-ジヒドロ-ナフ

タレン100mgから出発すると、カラムクロマトグラフィ(SiO<sub>2</sub>；n-ヘキサン/アセトン)による精製後に、純粋な4,5-ジヒドロ-5-メチル-2-カルボキサミド-ナフト〔1,2-b〕チオフェンが白色結晶として得られる；m.p. 167-169°。

例52：

ジクロロメタン3mlに(4H-8-メチル-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾチオピラン-2-カルボン酸エチル300mgが溶解した液を0°にて3-クロロ-過安息香酸173mgで処理する。5分後、溶液を重炭酸ナトリウム溶液で加水分解し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄する。蒸発後、粗生成物をカラムクロマトグラフィ〔SiO<sub>2</sub>；n-ヘキサン/酢酸エチル2：1〕で精製すると、純粋な(4H-8-メチル-4-フェニル-チエノ〔3,2,c〕〔1〕ベンゾチオピラン-5-オキシド)-2-カルボン酸エチルが白色粉末として得られる；m.p. 150.5-153°。

例53：

例52と同様にして、ただし20°にて3-クロロ-過安息香酸346mgを用いると、純粋な(4H-8-メチル-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾチオピラン-5,5-ジオキシド)-2-カルボン酸エチルが、カラムクロマトグラフィを行なうことなく、白色粉末として得られる；m.p. 185-188°。

例54：

(+)-ナトリウム4H-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボキシレート、 $[\alpha]_{436}^{25} = +89^\circ$  (c=0.5、メタノール)を例1と8にしたがって同様な方法で相当するラセメートとして調製する。ただし、出発物質として純粋な鏡像体4-クロロ-3-ホルミル-フラブ-3-エンを用いる。この化合物は、たとえばEP-A-139615の例1に記載のようにして、(+)-フラバノン〔436nmで(+)]をクロロホルミル化することにより得られる。

同様にして、(-)-ナトリウム4H-4-フ

ェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン-2-カルボキシレート、 $[\alpha]_{436}^{25} = -89^\circ$  (c=0.5、メタノール)が純粋な鏡像体4-クロロ-3-ホルミル-フラブ-3-エンから得られる。フラベン化合物は(-)-フラボノン〔436nmにおいて(-)]をクロロホルミル化することにより得られる。(+)とおよび(-)-フラボノンの調製は、たとえばテトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Lett.) 26, 2305 (1970) およびアクタキミカアカデミアサイエンチオラムハンガリカ(Acta Chim. Acad. Sci. Hung.) 87, 161 (1975)に記載されている。

例55：

(+)-4H-2-カルボキサミド-4-フェニル-チエノ〔3,2-c〕〔1〕ベンゾピラン、 $[\alpha]_{436}^{25} = +110^\circ$  (c=0.5、アセトン)が例30にしたがって同様な方法で相当するラセメートとして調製される。ただし、出発物質として純粋な鏡像体4-クロロ-3-ホルミル-フラブ-3-エンを用い、この化合物はEP-A-139615

にしたがって(+) - フラバノン[436 nmで  
(+) ]をクロロホルミル化することにより得ら  
れる。

同様にして、(-) - フラバノン[436 nmで  
(-) ]をクロロホルミル化することにより得ら  
れる純粋な鏡像体4 - クロロ - 3 - ホルミル - フ  
ラブ - 3 - エンを出発物質として、(-) - 4 H  
- 2 - カルボキサミド - 4 フェニル - チエノ  
[3,2-c][1]ベンゾピラン、 $(\alpha)_{436}^{25} = -110^\circ$   
(c = 0.5、アセトン)が調製される。

特許出願人

ズィマ ソシエテ アノニム

特許出願代理人

|     |   |   |     |
|-----|---|---|-----|
| 弁理士 | 青 | 木 | 朗   |
| 弁理士 | 西 | 館 | 和 之 |
| 弁理士 | 内 | 田 | 幸 男 |
| 弁理士 | 山 | 口 | 昭 之 |
| 弁理士 | 西 | 山 | 雅 也 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**